

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 7 月 5 日 (05.07.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/48189 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C12N 15/09, 1/15, 1/19, 1/21,  
5/10, C07K 14/705, 16/28, C12P 21/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/09409

(22) 国際出願日: 2000 年 12 月 28 日 (28.12.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平 11/375152

1999 年 12 月 28 日 (28.12.1999) JP

特願 2000/101339 2000 年 3 月 31 日 (31.03.2000) JP

特願 2000/155978 2000 年 5 月 23 日 (23.05.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社  
ヘリックス研究所 (HELIX RESEARCH INSTITUTE)  
[JP/JP]; 〒292-0812 千葉県木更津市矢那 1532 番地 3  
Chiba (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松本俊一郎  
(MATSUMOTO, Shun-ichiro) [JP/JP]; 〒273-0005 千葉  
県船橋市本町 4-43-2-605 Chiba (JP). 小田 環 (ODA,  
Tamaki) [JP/JP]; 〒292-0054 千葉県木更津市長須賀

392-203 Chiba (JP). 斎藤洋子 (SAITO, Youko) [JP/JP];  
〒292-0043 千葉県木更津市東太田 4-5-13-103 Chiba  
(JP). 森川記行 (MORIKAWA, Noriyuki) [JP/JP]; 〒292-  
0833 千葉県木更津市貝渕 3-9-17-408 Chiba (JP). 吉田  
賢二 (YOSHIDA, Kenji) [JP/JP]; 〒292-0043 千葉県木  
更津市東太田 4-11-1-302 Chiba (JP). 飯訪牧子 (SUWA,  
Makiko) [JP/JP]; 〒144-0052 東京都大田区蒲田 1-24-4  
Tokyo (JP). 杉山友康 (SUGIYAMA, Tomoyasu) [JP/JP];  
〒292-0045 千葉県木更津市清見台 2-6-23-102 Chiba  
(JP).

(74) 代理人: 清水初志, 外 (SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒  
300-0847 茨城県土浦市卸町 1-1-1 関鉄つくばビル 6 階  
Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT,  
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL GUANOSINE TRIPHOSPHATE-BINDING PROTEIN-COUPLED RECEPTORS, GENES THEREOF AND PRODUCTION AND USE OF THE SAME

(54) 発明の名称: 新規なグアノシン三リン酸結合蛋白質共役型の受容体およびそれらの遺伝子、並びにそれらの製造および用途

(57) Abstract: Fifteen novel genes sustaining hydrophobic domains, which are seemingly 7 transmembrane domains characteristic to G protein-coupled receptors, are successfully isolated by human tissue cDNA screening. These genes and proteins which are the expression products thereof are usable in screening ligands, screening agonists or antagonists which are useful as drugs, diagnosing diseases in which these gene participate, etc.

(57) 要約:

ヒト組織 cDNA のスクリーニングにより、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7  
個の膜貫通ドメインと考えられる疎水性領域を保持する 15 種類の新規遺伝子を  
単離することに成功した。これら遺伝子やその翻訳産物である蛋白質は、リガン  
ドのスクリーニングや医薬品として有用なアゴニストやアンタゴニストのスクリ  
ーニングに利用し得る。



LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

- 1 -

## 明細書

新規なグアノシン三リン酸結合蛋白質共役型の受容体およびそれらの遺伝子、  
並びにそれらの製造および用途

## 技術分野

本発明は、新規な G 蛋白質共役型受容体およびそれらの遺伝子、並びにそれらの製造および用途に関する。

## 背景技術

G 蛋白質共役型受容体(G protein-coupled receptors)は、三量体型 GTP 結合蛋白質の活性化を介して細胞内にシグナルを伝達する細胞膜受容体群の総称である。G 蛋白質共役型受容体は、分子内に細胞膜貫通領域を 7 回有する構造上の特性から、「7 回膜貫通型受容体」とも呼ばれる。G 蛋白質共役型受容体は様々な生理活性物質の情報を、三量体型 GTP 結合蛋白質の活性化、それにより引き起こされる細胞内セカンドメッセンジャーの変動を介して細胞膜から細胞内へと伝達する。三量体型 GTP 結合蛋白質により制御される細胞内セカンドメッセンジャーは、アデニレートシクラーゼを介する cAMP、フォスホオリパーゼ C を介する  $\text{Ca}^{2+}$  などがよく知られているが、三量体型 GTP 結合蛋白質を介したチャネルの制御、リン酸化酵素の活性化など多くの細胞蛋白がその標的となっていることが最近明らかとなってきた (Annu.Rev.Neurosci.(97) 20:399)。G 蛋白質共役型受容体に対する基質 (リガンド) は、大変多岐に渡っており、タンパク性ホルモン、ケモカイン、ペプチド、アミン、脂質由来物質、さらにはトロンビンの様なプロテアーゼもその一例となる。現在、遺伝子が同定された G 蛋白質共役型受容体の数は感覚器受容体を除くと、ヒトで 300 個弱存在するが、リガンドが同定された G 蛋白質共役型受容体の数は、そのうち約 140 種類に過ぎず、リガンド未知な「オ

- 2 -

「オーファン G 蛋白質共役型受容体」が 100 種類以上存在している。しかしながら実際のヒトゲノム中には、少なくとも 400 種類、場合によっては 1000 種類もの G 蛋白質共役型受容体が存在する、とも想定されている (Trends Pharmacol. Sci. (97) 18:430)。この事は、今後のゲノム解析の飛躍的進展に伴って、機能未知なオーファン G 蛋白質共役型受容体の数も爆発的に増加する事を意味している。

これまでに世界の製薬企業により創られてきた薬剤は、その 9 割以上が細胞外空間での相互作用を標的としており、その中でも G 蛋白質共役型受容体に関連する低分子薬は大部分を占めている。その根拠としては、G 蛋白質共役型受容体が関連する疾患が、遺伝的疾患を始めとして、脳神経系、循環器系、消化器系、免疫系、運動器系、泌尿器生殖器系など、非常に多くの領域に関連することにある。そのため、最近では多くの製薬企業がゲノム解析で明らかとなったオーファン G 蛋白質共役型受容体を所有し、リガンド探索と生理機能の解明に鎬を削っている。こうした状況を背景として、最近では新規 G 蛋白質共役型受容体の生理的リガンド探索の成功例も報告され始めている。例えば、calcitonin gene-related peptide 受容体 (J. Biol. Chem. (96) 271:11325)、orexin (Cell (98) 92:573)そして prolactin-releasing peptide (Nature (98) 393:272)などの事例は、生命科学分野での基礎研究としても大きな衝撃を持つ事例であった。

特に、オーファン G 蛋白質共役型受容体は新たな薬剤開発に繋がる可能性の高い標的として、多大な注目を集めている。一般的にオーファン G 蛋白質共役型受容体には特異的なリガンドが存在しないため、そのアゴニスト、アンタゴニストを開発することは困難であった。しかし、近年、充実された化合物ライブラリーとハイスループットスクリーニングと組み合わせることで、オーファン G 蛋白質共役型受容体を標的とした薬剤の創製が提唱されている (Trends Pharmacol. Sci. (97) 18:430, Br. J. Pharm. (98) 125:1387)。すなわち、遺伝子操作によって同定されたオーファン G 蛋白質共役型受容体を、細胞内セカンドメッセンジャーである cAMP,  $Ca^{2+}$  の変化を指標とした機能スクリーニングにより生理的アゴニ

- 3 -

ストを発見し、生体内機能解析を行うというものである。この際、化合物ライブラリーを利用して、スクリーニングをハイスループット化することにより、オーファン G 蛋白質共役型受容体に対する特異的な代替 (surrogate) アゴニスト及びアンタゴニストの発見、ひいては特定の疾患治療薬の開発も理論的には可能となる。

#### 発明の開示

本発明は、このような G 蛋白質共役型受容体を取り巻く現状に鑑みてなされたものであり、その目的は新規な G 蛋白質共役型受容体およびその遺伝子、並びにそれらの製造方法及び用途を提供することにある。さらにこれら分子を薬剤開発研究の標的として提供することを目的とする。

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、ヒト組織 cDNA を鋳型にしたポリメラーゼ連鎖反応を実施することにより、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと考えられる疎水性領域を保持する 15 種類の新規遺伝子を単離することに成功した。これら遺伝子やその翻訳産物である蛋白質は、リガンドのスクリーニングや医薬品として有用なアゴニストやアンタゴニストのスクリーニングに利用し得る。

即ち、本発明は、新規な G 蛋白質共役型受容体およびそれらの遺伝子、並びにそれらの製造および用途に関し、より具体的には、

- (1) グアノシン三リン酸結合蛋白質共役型の受容体をコードする下記
- (a) から (d) のいずれかに記載の DNA、
- (a) 配列番号：1 から 8、33 から 34、41 から 45 のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質をコードする DNA、
- (b) 配列番号：9 から 16、35 から 36、46 から 50 のいずれかに記載の塩基配列のコード領域を含む DNA、

- 4 -

(c) 配列番号：1から8、33から34、41から45のいずれかに記載のアミノ酸配列において1もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失、付加および／または挿入したアミノ酸配列からなる蛋白質をコードする DNA、

(d) 配列番号：9から16、35から36、46から50のいずれかに記載の塩基配列からなる DNA にストリンジントな条件下でハイブリダイズする DNA、

(2) 配列番号：1から8、33から34、41から45のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質の部分ペプチドをコードする DNA、

(3) (1) または (2) に記載の DNA を含有するベクター、

(4) (1) または (2) に記載の DNA または (3) に記載のベクターを保持する形質転換体、

(5) (1) または (2) に記載の DNA によりコードされる蛋白質またはペプチド、

(6) (4) に記載の形質転換体を培養し、該形質転換体またはその培養上清から発現させた蛋白質またはペプチドを回収する工程を含む、(5) に記載の蛋白質またはペプチドの製造方法、

(7) (5) に記載の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニング方法であって、

(a) (5) に記載の蛋白質またはペプチドに被検試料を接触させる工程、

(b) 該蛋白質またはペプチドに結合する化合物を選択する工程、を含む方法、

(8) (1) または (2) に記載の蛋白質とそのリガンドとの結合を阻害する活性を有する化合物のスクリーニング方法であって、

(a) 被検試料の存在下で (1) または (2) に記載の蛋白質またはその部分ペプチドにリガンドを接触させ、該蛋白質またはその部分ペプチドとリガンドとの結合活性を検出する工程、

(b) 被検試料非存在下での結合活性と比較して、工程 (a) で検出された結合活性を低下させる化合物を選択する工程、を含む方法、

- 5 -

(9) (1) または (2) に記載の蛋白質の活性を阻害または促進する化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 被検試料の存在下で該蛋白質を発現する細胞に該蛋白質のリガンドを接触させる工程、

(b) 該リガンドの該蛋白質への結合による細胞における変化を検出する工程、

(c) 被検試料非存在下での細胞における変化と比較して、工程 (b) で検出された細胞における変化を抑制または増強させる化合物を選択する工程、を含む方法、

(10) 細胞における変化が、cAMP 濃度の変化またはカルシウム濃度の変化である、(8) または (9) に記載の方法、

(11) (1) または (2) に記載の蛋白質に結合する抗体、

(12) (7) から (10) のいずれかに記載のスクリーニングにより単離される化合物、および

(13) (12) に記載の化合物を有効成分とする医薬組成物、および

(14) 配列番号：9 から 16、35 から 36、46 から 50 のいずれかに記載の塩基配列からなる DNA またはその相補鎖に相補的な、少なくとも 15 ヌクレオチドの鎖長を有するヌクレオチド、を提供するものである。

なお、本発明において「G 蛋白質共役型受容体」とは、GTP 結合蛋白質の活性化を介して細胞内にシグナルを伝達する細胞膜受容体を指す。

本発明において「リガンド」とは、G 蛋白質共役型受容体に結合し、細胞内にシグナルを伝達する生理的物質を指す。ここで「生理的物質」とは、生体内で G 蛋白質共役型受容体に結合している化合物を指す。

本発明において「アゴニスト」とは、G 蛋白質共役型受容体に結合し、細胞内にシグナルを伝達しうる化合物を指し、生理的物質、人工的に合成した化合物、天然由来の化合物を含む。

- 6 -

本発明において「アンタゴニスト」とは、リガンドが G 蛋白質共役型受容体に結合すること、もしくは細胞内にシグナルを伝達することを阻害する化合物を指し、生理的物質、人工的に合成した化合物、天然由来の化合物を含む。

本発明は、新規な G 蛋白質共役型受容体および該蛋白質をコードする DNA を提供する。本発明に含まれる、本発明者等により単離された 15 のヒト由来の cDNA クローンを、「GPRv4」、「GPRv11」、「GPRv13」、「GPRv14」、「GPRv15」、「GPRv19」、「GPRv20」、「GPRv31」、「GPRv38」、「GPRv39」、「GPRv68」、「GPRv77」、「GPRv78」、「GPRv79」、「GPRv81」と命名した（必要に応じてこれらクローンをまとめて「GPRv」と称する）。これら cDNA の塩基配列を配列番号：9 から 16、35 から 36、46 から 50 に、該 cDNA によりコードされる蛋白質のアミノ酸配列を配列番号：1 から 8、33 から 34、41 から 45 に示す。

BLAST 検索の結果、GPRv cDNA がコードする蛋白質は、いずれも既知の G 蛋白質共役型受容体と有意なアミノ酸配列上の相同性を示した。具体的には、「GPRv4」は ORYLA PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR (Q91178, 428aa) に対して 31%の相同性を、「GPRv11」は HUMAN NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR TYPE 2 (P49146, 381aa) に対して 31%の相同性を、「GPRv13」は PONPY C5A ANAPHYLATOXIN CHEMOTACTIC RECEPTOR (P79234, 340aa) に対して 39%の相同性を、「GPRv14」は CHICK P2Y PURINOCEPTOR 5 (P32250, 308aa) に対して 40%の相同性を、「GPRv15」は HUMAN 5-HYDROXYTRYPTAMINE 1E RECEPTOR (P28566, 365aa) に対して 26%の相同性を、「GPRv19」は APIME OPSIN, BLUE-SENSITIVE (P90680, 377aa) に対して 25%の相同性を、「GPRv20」は RAT MAS PROTO-ONCOGENE (P12526, 324aa) に対して 38%の相同性を、「GPRv31」は SHEEP THYROTROPIN-RELEASING HORMONE RECEPTOR (Q28596, 398aa) に対して 29%の相同性を、「GPRv38」は P2Y PURINOCEPTOR 7 (Q15722, 352aa) に対して 46%の相同性を、「GPRv39」は RAT NEUROTENSIN RECEPTOR TYPE 1 (P20789, 424aa) に対して 35%の相同性を、「GPRv68」は TYPE-1B A



- 7 -

NGIOTENSIN II RECEPTOR (Q13725, 359aa)に対して 39%の相同性を、「GPRv77」は HUMAN PUTATIVE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR GPR17 (R12) (Q13304, 339aa) に対して 29%の相同性を、「GPRv78」は HUMAN GALANIN RECEPTOR TYPE 2 (04360 3, 387aa)に対して 39%の相同性を、「GPRv79」は RAT MAS PROTO-ONCOGENE (P12 526, 324aa)に対して 39%の相同性を、「GPRv81」は HUMAN 5-HYDROXYTRYPTAMINE 1B RECEPTOR (P28222, 390aa)に対して 25%の相同性をそれぞれ示した。

また、本発明者等が単離した GPRv cDNA がコードする蛋白質（以下、「GPRv 蛋白質」と称することがある）は、いずれも G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと考えられる疎水性領域を保持していた。これら事実から、GPRv cDNA は、いずれも G 蛋白質共役型受容体ファミリーに属する蛋白質をコードしていると考えられる。G 蛋白質共役型受容体は、そのリガンドの作用により G 蛋白質の活性化を通じて細胞内ヘシグナル伝達を行なう活性を有しており、上記したように遺伝的疾患を始めとして、脳神経系、循環器系、消化器系、免疫系、運動器系、泌尿器生殖器系などの非常に多くの領域の疾患に関連している。従って、GPRv 蛋白質は、GPRv 蛋白質の機能を調節するアゴニストやアンタゴニストなどのスクリーニングに利用することができ、上記疾患に対する医薬品の開発の重要な標的となる。

本発明は、また、GPRv 蛋白質と機能的に同等な蛋白質を提供する。ここで「機能的に同等」とは、対象となる蛋白質が GPRv 蛋白質と同等の生物学的特性を有していることを意味する。GPRv 蛋白質が持つ生物学的特性としては、三量体型 GTP 結合蛋白質の活性化を介して細胞内ヘシグナル伝達を行なう活性が挙げられる。三量体型 GTP 結合蛋白質は、活性化する細胞内伝達系の種類によって、 $\text{Ca}^{2+}$ を上昇させる Gq 型、cAMP を上昇させる Gs 型、そして cAMP を抑制する Gi 型の 3 種類のカテゴリーに分類される (Trends Pharmacol.Sci. (99) 20:118)。従って、対象となる蛋白質が GPRv 蛋白質と同等の生物学的特性を有しているか否

- 8 -

かは、例えば、その活性化による細胞内の cAMP 濃度もしくはカルシウム濃度の変化を検出することにより評価することが可能である。

GPRv 蛋白質と機能的に同等な蛋白質を調製するための方法の 1 つの態様としては、蛋白質中のアミノ酸配列に変異を導入する方法が挙げられる。このような方法には、例えば、部位特異的変異誘発法(Current Protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons Section 8.1-8.5)) が含まれる。また、蛋白質中のアミノ酸の変異は、自然界において生じることもある。本発明には、このように人工的か自然に生じたものかを問わず、GPRv 蛋白質のアミノ酸配列（配列番号：1 から 8、33 から 34、41 から 45）において 1 もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入および／もしくは付加などにより変異した蛋白質であって、GPRv 蛋白質と機能的に同等な蛋白質が含まれる。これら蛋白質におけるアミノ酸の変異数や変異部位は、GPRv 蛋白質の機能が保持される限り制限はない。変異数は、典型的には、全アミノ酸の 10%以内であり、好ましくは全アミノ酸の 5%以内であり、さらに好ましくは全アミノ酸の 1%以内であると考えられる。

GPRv 蛋白質と機能的に同等な蛋白質を調製するための方法の他の態様としては、ハイブリダイゼーション技術あるいは遺伝子増幅技術を利用する方法が挙げられる。即ち、当業者であれば、ハイブリダイゼーション技術（Current Protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons Section 6.3-6.4)を利用して GPRv 蛋白質をコードする DNA 配列（配列番号：9 から 16、35 から 36、46 から 50）またはその一部をもとに同種または異種生物由来の DNA 試料から、これと相同性の高い DNA を単離して、該 DNA から GPRv 蛋白質と機能的に同等な蛋白質を得ることは、通常行いうることである。このように GPRv 蛋白質をコードする DNA とハイブリダイズする DNA によりコードされる蛋白質であって、GPRv 蛋白質と機能的に同等な蛋白質もまた本発明の蛋白質に含まれる。

このような蛋白質を単離するための生物としては、ヒト以外に、例えば、ラット、マウス、ウサギ、ニワトリ、ブタ、ウシ等が挙げられるが、これらに制限されない。

GPRv 蛋白質と機能的に同等な蛋白質をコードする DNA を単離するためのストリンジントなハイブリダイゼーション条件としては、通常「1xSSC、0.1% SDS、37°C」程度の条件であり、より厳しい条件としては「0.5xSSC、0.1% SDS、42°C」程度の条件であり、さらに厳しい条件としては「0.2xSSC、0.1% SDS、65°C」程度の条件である。このようにハイブリダイゼーションの条件が厳しくなるほどプローブ配列と高い相同性を有する DNA の単離を期待しうる。但し、上記 SSC、SDS および温度の条件の組み合わせは例示であり、当業者であれば、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーを決定する上記若しくは他の要素（例えば、プローブ濃度、プローブの長さ、ハイブリダイゼーション反応時間など）を適宜組み合わせることにより、上記と同様のストリンジェンシーを実現することが可能である。

このようなハイブリダイゼーション技術を利用して単離される DNA がコードする蛋白質は、通常、GPRv 蛋白質とアミノ酸配列において高い相同性を有する。高い相同性とは、少なくとも 40% 以上、好ましくは 60% 以上、さらに好ましくは 80% 以上（例えば、90% 以上や 95% 以上）の配列の相同性を指す。

アミノ酸配列や塩基配列の同一性は、Karlin and Altschul によるアルゴリズム BLAST(Proc. Natl. Acad. Sei. USA 90:5873-5877, 1993)によって決定することができる。このアルゴリズムに基づいて、BLASTN や BLASTX と呼ばれるプログラムが開発されている(Altschul et al. J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990)。BLAST に基づいて BLASTN によって塩基配列を解析する場合には、パラメーターはたとえば score = 100、wordlength = 12 とする。また、BLAST に基づいて BLASTX によってアミノ酸配列を解析する場合には、パラメーターはたとえば score = 50、wordlength = 3 とする。BLAST と Gapped BLAST プログラムを用いる場合

- 10 -

には、各プログラムのデフォルトパラメーターを用いる。これらの解析方法の具体的な手法は公知である(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)。

また、遺伝子増幅技術 (PCR) (Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons Section 6.1-6.4) を用いて GPRv 蛋白質をコードする DNA 配列 (配列番号: 9 から 16、35 から 36、46 から 50) の一部を基にプライマーを設計し、GPRv 蛋白質をコードする DNA 配列と相同性の高い DNA 断片を単離し、該 DNA を基に GPRv 蛋白質と機能的に同等な蛋白質を得ることも可能である。

本発明は、また、本発明の蛋白質の部分ペプチドを含む。この部分ペプチドには、リガンドに結合するがシグナル伝達を行わないペプチドが含まれる。このようなペプチドを基に作製したアフィニティーカラムは、リガンドのスクリーニングに好適に用いることができる。また、本発明の蛋白質の部分ペプチドは、抗体作製に用いることも可能である。本発明の部分ペプチドは、例えば、遺伝子工学的手法、公知のペプチド合成法、あるいは本発明の蛋白質を適当なペプチダーゼで切断することによって製造することができる。本発明の部分ペプチドは、通常、8 アミノ酸残基以上、好ましくは 12 アミノ酸残基以上 (例えば、15 アミノ酸残基以上) である。

本発明の蛋白質は、組み換え蛋白質として、また天然の蛋白質として調製することが可能である。組み換え蛋白質は、例えば、後述するように本発明の蛋白質をコードする DNA を挿入したベクターを適当な宿主細胞に導入し、形質転換体内で発現した蛋白質を精製することにより調製することが可能である。一方、天然の蛋白質は、例えば、後述する本発明の蛋白質に対する抗体を結合したアフィニティーカラムを利用して調製することができる (Current Protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons Section 16.1-16.19)。アフィニティー精製に用いる抗体は、ポリクローナル抗体であってもモノクローナル抗体であってもよい。また、インビトロトランスレーショ

- 11 -

ン（例えば、「On the fidelity of mRNA translation in the nuclease-treated rabbit reticulocyte lysate system. Dasso, M.C., Jackson, R.J. (1989) NAR 17:3129-3144」参照）などにより本発明の蛋白質を調製することも可能である。

また、本発明は、上記本発明の蛋白質をコードする DNA を提供する。本発明の DNA としては、本発明の蛋白質をコードしうるものであれば、その形態に特に制限はなく、cDNA の他、ゲノム DNA、化学合成 DNA など含まれる。また、本発明の蛋白質をコードしうる限り、遺伝暗号の縮重に基づく任意の塩基配列を有する DNA が含まれる。本発明の DNA は、上記のように、GPRv 蛋白質をコードする DNA 配列（配列番号：9 から 16、35 から 36、46 から 50）あるいはその一部をプローブとしたハイブリダイゼーション法やこれら DNA 配列をもとに合成したプライマーを用いた PCR 法等の常法により単離することが可能である。

また、本発明は、本発明の DNA が挿入されたベクターを提供する。本発明のベクターとしては、挿入した DNA を安定に保持するものであれば特に制限されず、例えば宿主に大腸菌を用いるのであれば、クローニング用ベクターとしては pBluescript ベクター (Stratagene 社製) などが好ましい。本発明の蛋白質を生産する目的においてベクターを用いる場合には、特に発現ベクターが有用である。発現ベクターとしては、試験管内、大腸菌内、培養細胞内、生物個体内で蛋白質を発現するベクターであれば特に制限されないが、例えば、試験管内発現であれば pBEST ベクター (プロメガ社製)、大腸菌であれば pET ベクター (Invitrogen 社製)、培養細胞であれば pME18S-FL3 ベクター (GenBank Accession No. AB009864)、生物個体であれば pME18S ベクター (Mol Cell Biol. 8:466-472(1988)) などが好ましい。ベクターへの本発明の DNA の挿入は、常法により、例えば、制限酵素サイトを用いたりガーゼ反応により行うことができる (Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 11.4-11.11)。

- 12 -

また、本発明は、本発明の DNA または本発明のベクターを保持する形質転換体を提供する。本発明のベクターが導入される宿主細胞としては特に制限はなく、目的に応じて種々の宿主細胞が用いられる。蛋白質を高発現させるための真核細胞としては、例えば、COS 細胞、CHO 細胞などを例示することができる。宿主細胞へのベクター導入は、例えば、リン酸カルシウム沈殿法、電気パルス穿孔法 (Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 9.1-9.9)、リポフェクタミン法 (GIBCO-BRL 社製)、マイクロインジェクション法などの公知の方法で行うことが可能である。

また、本発明は、本発明の蛋白質をコードする DNA (配列番号：9 から 16、35 から 36、46 から 50 のいずれかに記載の塩基配列からなる DNA またはその相補鎖) に相補的な、少なくとも 15 ヌクレオチドの鎖長を有するヌクレオチドを提供する。ここで「相補鎖」とは、A:T (ただし RNA の場合は U)、G:C の塩基対からなる 2 本鎖核酸の一方の鎖に対する他方の鎖を指す。また、「相補的」とは、少なくとも 15 個の連続したヌクレオチド領域で完全に相補配列である場合に限られず、少なくとも 70%、好ましくは少なくとも 80%、より好ましくは 90%、さらに好ましくは 95% 以上の塩基配列上の相同性を有すればよい。相同性を決定するためのアルゴリズムは本明細書に記載したものを使用すればよい。このようなヌクレオチドは、本発明の DNA を検出、単離するためのプローブとして、また、本発明の DNA を増幅するためのプライマーとして利用することが可能である。プライマーとして用いる場合には、通常、15bp~100bp、好ましくは 15bp~35bp の鎖長を有する。また、プローブとして用いる場合には、本発明の DNA の少なくとも一部若しくは全部の配列を含む少なくとも 15bp の鎖長のヌクレオチドが用いられる。このようなヌクレオチドは、好ましくは本発明の蛋白質をコードする DNA に特異的にハイブリダイズするものである。「特異的にハイブリダイズする」とは、通常のハイブリダイゼーション条件下、好ましくはストリンジ

- 13 -

ェントな条件下で、本発明の蛋白質をコードする DNA（配列番号：9 から 16、35 から 36、46 から 50）とハイブリダイズし、他の蛋白質をコードする DNA とはハイブリダイズしないことを意味する。

これらヌクレオチドは、本発明の蛋白質の異常を検査・診断するために利用できる。例えば、これらヌクレオチドをプローブやプライマーとして用いたノーザンハイブリダイゼーションや RT-PCR により、本発明の蛋白質をコードする DNA の発現異常を検査することができる。また、これらヌクレオチドをプライマーとして用いたポリメラーゼ連鎖反応(PCR)により本発明の蛋白質をコードする DNA やその発現制御領域を増幅し、RFLP 解析、SSCP、シーケンシング等の方法により、DNA 配列の異常を検査・診断することができる。

また、これらヌクレオチドには、本発明の蛋白質の発現を抑制するためのアンチセンス DNA が含まれる。アンチセンス DNA は、アンチセンス効果を引き起こすために、少なくとも 15bp 以上、好ましくは 100bp、さらに好ましくは 500bp 以上の鎖長を有し、通常、3000bp 以内、好ましくは 2000bp 以内の鎖長を有する。このようなアンチセンス DNA には、本発明の蛋白質の異常（機能異常や発現異常）などに起因した疾患の遺伝子治療への応用も考えられる。該アンチセンス DNA は、例えば、本発明の蛋白質をコードする DNA（例えば、配列番号：9 から 16、35 から 36、46 から 50）の配列情報を基にホスホロチオネート法 (Stein, 1988 Physicochemical properties of phosphorothioate oligodeoxynucleotides. Nucleic Acids Res 16, 3209-21 (1988)) などにより調製することが可能である。

本発明のヌクレオチドは、遺伝子治療に用いる場合には、例えば、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクターなどのウイルスベクターやリボソームなどの非ウイルスベクターなどを利用して、ex vivo 法や in vivo 法などにより患者へ投与を行うことが考えられる。

- 14 -

また、本発明は、本発明の蛋白質に結合する抗体を提供する。本発明の抗体の形態には特に制限はなく、ポリクローナル抗体やモノクローナル抗体または抗原結合性を有するそれらの一部も含まれる。また、全てのクラスの抗体が含まれる。さらに、本発明の抗体には、ヒト化抗体などの特殊抗体も含まれる。

本発明の抗体は、ポリクローナル抗体の場合には、常法に従い本発明の蛋白質のアミノ酸配列に相当するオリゴペプチドを合成し、家兎に免疫することにより得ることが可能である (Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 11.12-11.13)。モノクローナル抗体の場合には、常法に従い大腸菌で発現し精製した蛋白質を用いてマウスを免疫し、その脾臓細胞と骨髓腫細胞を細胞融合させたハイブリドーマ細胞を調製し、該ハイブリドーマ細胞から得ることができる (Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 11.4-11.11)。

本発明の蛋白質に結合する抗体は、本発明の蛋白質の精製に加え、例えば、本発明の蛋白質の発現異常や構造異常の検査・診断に利用することも考えられる。具体的には、例えば組織、血液、または細胞などから蛋白質を抽出し、ウェスタンブロッティング、免疫沈降、ELISA等の方法による本発明の蛋白質の検出を通して、発現や構造の異常の有無を検査・診断することができる。

また、本発明の蛋白質に結合する抗体を、本発明の蛋白質に関連した疾患の治療などの目的に利用することも考えられる。本発明の抗体は、本発明の蛋白質のアゴニストやアンタゴニストとして作用し得る。抗体を患者の治療目的で用いる場合には、ヒト抗体またはヒト化抗体が免疫原性の少ない点で好ましい。ヒト抗体は、免疫系をヒトのものと入れ換えたマウス (例えば、「Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice, Mendez, M.J. et al.(1997) Nat.Genet.15:146-156」参照) に免疫することにより調製することができる。また、ヒト化抗体は、モノクロー



- 15 -

ナル抗体の超可変領域を用いた遺伝子組み換えによって調製することができる (Methods in Enzymology 203, 99-121(1991))。

また、本発明は、本発明の蛋白質を利用した、本発明の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニング方法を提供する。このスクリーニング方法は、(a) 本発明の蛋白質またはその部分ペプチドに被検試料を接触させる工程、(b) 該蛋白質またはその部分ペプチドに結合する化合物を選択する工程を含む。

被検試料としては、特に制限はなく、例えば、種々の G 蛋白質共役型受容体のリガンド活性については不明の公知化合物やペプチド (例えば、ケミカルファイルに登録されているもの) あるいはファージ・ディスプレイ法 (J.Mol.Biol. (1991) 222, 301-310) などを応用して作成されたランダム・ペプチド群を用いることができる。また、微生物の培養上清や、植物、海洋生物由来の天然成分などもスクリーニングの対象となる。その他、脳をはじめとする生体組織抽出物、細胞抽出液、遺伝子ライブラリーの発現産物などが挙げられるが、これらに制限されない。

スクリーニングに用いる本発明の蛋白質は、例えば、細胞表面に発現した形態、該細胞の細胞膜画分としての形態、アフィニティーカラムに結合した形態であってもよい。

具体的なスクリーニングの手法としては、例えば、本発明の蛋白質のアフィニティーカラムに被検試料を接触させ本発明の蛋白質に結合する化合物を精製する方法、ウェストウエスタンブロッティング法など多くの公知の方法を利用することができる。これら方法を利用する場合には、被検試料は適宜標識し、この標識を利用して本発明の蛋白質との結合を検出することができる。また、これら方法の他に、本発明の蛋白質を発現する細胞膜を調製して、これをチップ上に固定し、リガンド結合時に三量体型 GTP 結合蛋白質が乖離する事を、表面プラズモン共鳴 (surface plasmon resonance) の変化で検出する方法 (Nature Biotechnology (99) 17:1105) を用いることも可能である。

- 16 -

また、被検試料と本発明の蛋白質との結合活性は、被検試料が細胞表面に発現させた本発明の蛋白質へ結合することにより生じる細胞における変化を指標に検出することもできる。このような変化としては、例えば、細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  レベルの変化や cAMP レベルの変化が挙げられるが、これらに制限されない。具体的には、G 蛋白質共役型受容体に対するアゴニスト活性は GTP $\gamma$ S 結合法により測定できる。

この方法の 1 つの実施例として、G 蛋白質共役型受容体を発現させた細胞膜を 20mM HEPES (pH7.4), 100mM NaCl, 10mM  $\text{MgCl}_2$ , 50 $\mu$ M GDP 溶液中で、 $^{35}\text{S}$  で標識された GTP $\gamma$ S 400pM と混合させ、被検試料存在下と非存在下でインキュベーション後、濾過 (filtration) を行い、結合した GTP $\gamma$ S の放射活性を比較する手法を用いることができる。

また G 蛋白質共役型受容体は、三量体型 GTP 結合蛋白質の活性化を介して細胞内にシグナルを伝達するシステムを共有している。三量体型 GTP 結合蛋白質は、活性化する細胞内伝達系の種類によって、 $\text{Ca}^{2+}$  を上昇させる Gq 型、cAMP を上昇させる Gs 型、そして cAMP を抑制する Gi 型の 3 種類に分類される。このことを応用して Gq 蛋白  $\alpha$  サブユニットと他の G 蛋白  $\alpha$  サブユニットとをキメラ化し、リガンドスクリーニングの際の陽性シグナルを Gq の細胞内伝達経路である、 $\text{Ca}^{2+}$  上昇に帰結させることが可能である。上昇した  $\text{Ca}^{2+}$  レベルは、TRE (TPA responsive element) を上流に有するレポーター遺伝子系、Fluor-3 などの染色指示薬そして蛍光蛋白 aequorin などの変化を指標として検出ができる。同様に、Gs 蛋白  $\alpha$  サブユニットと他の G 蛋白  $\alpha$  サブユニットとをキメラ化し、陽性シグナルを Gs の細胞内伝達経路である、cAMP 上昇に帰結させ、CRE (cAMP-responsive element) を上流に有するレポーター遺伝子系での変化を指標とすることも可能である (Trends Pharmacol. Sci. (99) 20:118)。

このスクリーニング系において本発明の蛋白質を発現させる宿主細胞としては特に制限はなく、目的に応じて種々の宿主細胞が用いられるが、例えば、COS 細

- 17 -

胞、CHO 細胞、HEK293 細胞などを例示することができる。本発明の蛋白質を脊椎動物細胞で発現させるためのベクターとしては、本発明の蛋白質をコードする遺伝子上流に位置するプロモーター、RNA のスプライス部位、ポリアデニル化部位および転写終結配列や複製起点等を有するものを好適に用いることができる。例えば、SV40 の初期プロモーターを有する pSV2dhfr (Mol.Cell.Biol.(1981)1,854-864) や、pEF-BOS (Nucleic Acids Res.(1990)18,5322) 、pCDM8 (Nature(1987)329,840-842) 、pCEP4 (Invitrogen 社) などは、G 蛋白質共役型受容体を発現させるのに有用なベクターである。ベクターへの本発明の DNA の挿入は常法により制限酵素サイトを用いたリガーゼ反応により行うことができる (Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 11.4~11.11) 。また、宿主細胞へのベクター導入は、例えば、リン酸カルシウム沈殿法、電気パルス穿孔法 (Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 9.1-9.9) 、リポフェクタミン法 (GIBCO-BRL 社製) 、FuGENE6 試薬 (ベーリンガーマンハイム社) 、マイクロインジェクション法などの公知の方法で行うことが可能である。

上記の本発明の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニング方法により、リガンドが単離されれば、本発明の蛋白質とリガンドの相互作用を阻害する化合物のスクリーニングが可能となる。従って、本発明は、また、本発明の蛋白質とそのリガンドとの結合を阻害する活性を有する化合物のスクリーニング方法を提供する。このスクリーニング方法は、(a) 被検試料の存在下で本発明の蛋白質またはその部分ペプチドにリガンドを接触させ、該蛋白質またはその部分ペプチドとリガンドとの結合活性を検出する工程、(b) 被検試料非存在下での結合活性と比較して、工程 (a) で検出された結合活性を低下させる化合物を選択する工程を含む。

- 18 -

被検試料としては、特に制限はなく、例えば、コンビナトリアル・ケミストリー技術 (Tetrahedron (1995) 51, 8135-8137) によって得られた化合物群、あるいはファージ・ディスプレイ法 (J.Mol.Biol. (1991) 222, 301-310) などを応用して作成されたランダム・ペプチド群を用いることができる。また、微生物の培養上清や、植物、海洋生物由来の天然成分などもスクリーニングの対象となる。その他、脳をはじめとする生体組織抽出物、細胞抽出液、遺伝子ライブラリーの発現産物、合成低分子化合物、合成ペプチド、天然化合物などが挙げられるが、これらに制限されない。

スクリーニングに用いる本発明の蛋白質は、例えば、細胞表面に発現した形態、該細胞の細胞膜画分としての形態、あるいはアフィニティーカラムに結合した形態であってもよい。

具体的なスクリーニングの手法としては、例えば、リガンドを放射性同位元素などで標識して、被検試料の存在下において本発明の蛋白質と接触させ、被検試料非存在下で検出した場合と比較して、本発明の蛋白質とリガンドとの結合活性を低下させる化合物を、該リガンドに付された標識を基に検出する方法を用いることができる。また、上記の本発明の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニングの場合と同様に、細胞内の変化を指標にスクリーニングすることも可能である。即ち、本発明の蛋白質を発現する細胞に被検試料の存在下でリガンドを接触させ、被検試料非存在下で検出した場合と比較して、該細胞における変化を減少させる化合物を選択することにより、本発明の蛋白質とリガンドとの結合を阻害する化合物をスクリーニングすることが可能である。本発明の蛋白質を発現する細胞は、上記した本発明の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニングの場合と同様に調製することができる。このスクリーニングにより単離される化合物は、本発明の蛋白質のアゴニストやアンタゴニストの候補となる。

また、本発明は、本発明の蛋白質の活性を阻害または促進する化合物をスクリーニングする方法を提供する。このスクリーニング方法は、(a) 被検試料の存

在下で本発明の蛋白質を発現する細胞に該蛋白質のリガンドを接触させる工程、  
(b) 該リガンドの本発明の蛋白質への結合による細胞における変化を検出する工程、(c) 被検試料非存在下での細胞における変化と比較して、工程(b)で検出された細胞における変化を抑制または増強させる化合物を選択する工程、を含む。

被検試料としては、上記の本発明の蛋白質とリガンドとの結合を阻害する化合物のスリーニング方法と同様に、コンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られた化合物群、ファージ・ディスプレイ法などを応用して作成されたランダム・ペプチド群、微生物の培養上清や、植物、海洋生物由来の天然成分、生体組織抽出物、細胞抽出液、遺伝子ライブラリーの発現産物、合成低分子化合物、合成ペプチド、天然化合物などを用いることができる。また、上記の本発明の蛋白質とリガンドとの結合を阻害する化合物のスリーニングにより単離された化合物を被検試料として用いることも可能である。本発明の蛋白質を発現する細胞は、上記した本発明の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニングの場合と同様に調製することができる。被検試料接触後の細胞における変化は、上記のスクリーニング方法と同様に、細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  レベルや cAMP レベルの変化を指標に検出することができる。また、細胞内のシグナル伝達を検出する場合には、ルシフェラーゼなどをレポーター遺伝子とするレポーターアッセイ系等の測定系を利用して検出することも可能である。

この検出の結果、被検試料非存在下においてリガンドを接触させた場合の細胞における変化と比較して、被検試料を接触させた場合における細胞における変化が抑制されていれば、用いた被検試料は、本発明の蛋白質の活性を阻害する化合物であると判定される。逆に、被検試料が該細胞における変化を増強させれば、該化合物は、本発明の蛋白質の活性を促進する化合物であると判定される。なお、ここでいう「本発明の蛋白質の活性の促進または阻害する」とは、本発明の蛋白質に対する直接的な作用であると、間接的な作用であるとを問わず、結果として

- 20 -

本発明の蛋白質の活性が促進または阻害されることを指す。従って、このスクリーニングにより単離される化合物には、本発明の蛋白質またはリガンドに作用してこれらの結合を阻害または促進することにより本発明の蛋白質の活性を阻害または促進する化合物の他、これらの結合自体を阻害または促進しないが、結果として本発明の蛋白質の活性を阻害または促進する化合物も含まれる。このような化合物には、例えば、本発明の蛋白質とリガンドとの結合を阻害しないが、細胞内のシグナル伝達経路を阻害若しくは促進する化合物が含まれる。

本発明のスクリーニング方法により単離される化合物を医薬品として用いる場合には、単離された化合物自体を直接患者に投与する以外に、公知の製剤学的方法により製剤化した医薬組成物として投与を行うことも可能である。例えば、薬理学上許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤などと適宜組み合わせ、製剤化して投与することが考えられる。患者への投与は、一般的には、例えば、動脈内注射、静脈内注射、皮下注射など当業者に公知の方法により行いうる。投与量は、患者の体重や年齢、投与方法などにより変動するが、当業者であれば適当な投与量を適宜選択することが可能である。また、該化合物が DNA によりコードされうるものであれば、該 DNA を遺伝子治療用ベクターに組み込み、遺伝子治療を行うことも考えられる。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、「GPRv4」アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。ORYLA PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR に対し 31%の相同性を示した。

図 2 は、「GPRv11」アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。HUMAN NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR TYPE 2 に対し 31%の相同性を示した。

- 2 1 -

図 3 は、「GPRv13」アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。PONPY C5A ANAPHYLATOXIN CHEMOTACTIC RECEPTOR に対し 39%の相同性を示した。

図 4 は、「GPRv14」アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。CHICK P2Y PURINOCEPTOR 5 に対し 40%の相同性を示した。

図 5 は、「GPRv15」のアミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。HUMAN 5-HYDROXYTRYPTAMINE 1E に対して 26%の相同性を示した。

図 6 は、「GPRv19」のアミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。APIME OPSIN, BLUE-SENSITIVE に対して 25%の相同性を示した。

図 7 は、「GPRv20」のアミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。RAT MAS PROTO-ONCOGENE に対して 38%の相同性を示した。

図 8 は、「GPRv31」のアミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。SHEEP THYROTROPIN-RELEASING HORMONE RECEPTOR に対して 29%の相同性を示した。

図 9 は、「GPRv38」アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。P2Y PURINOCEPTOR 7 (Q15722) に対して 46%の相同性を示した。

図 10 は、「GPRv39」アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。NEUROTENSIN RECEPTOR TYPE 1 (P20789) に対して 35%の相同性を示した。

- 22 -

図 1 1 は、「GPRv68」アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。TYPE-1B ANGIOTENSIN II RECEPTOR (Q13725)に対して、39%で最も高い相同性を示した。

図 1 2 は、「GPRv77」アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。HUMAN PUTATIVE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR GPR17 (R12) (Q13304)に対して、29%で最も高い相同性を示した。

図 1 3 は、「GPRv78」アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。HUMAN GALANIN RECEPTOR TYPE 2 (O43603)に対して、39%で最も高い相同性を示した。

図 1 4 は、「GPRv79」アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。RAT MAS PROTO-ONCOGENE (P12526)に対して、39%で最も高い相同性を示した。

図 1 5 は、「GPRv81」アミノ酸配列を「Query」にして、SWISS-PROT 全配列に対する BLAST 検索を行った結果を示す図である。HUMAN 5-HYDROXYTRYPTAMINE 1B RECEPTOR (P28222)に対して、25%で最も高い相同性を示した。

発明を実施するための最良の形態

次に、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。なお、特に断りがない場合は、公知の方法 (Maniatis, T. et al. (1982) : "Molecular Cloning - A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory, NY) に従って実施可能である。

【実施例 1】 新規 G 蛋白質共役型受容体をコードする遺伝子の単離

本発明の新規 G 蛋白質共役型受容体 (GPRv4, GPRv11, GPRv13, GPRv14, GPRv15, GPRv19, GPRv20, GPRv31, GPRv38, GPRv39, GPRv68, GPRv77, GPRv78, GPRv79, GPRv81) をコードする全長 cDNA は、PCR により取得した。



- 23 -

新規 G 蛋白質共役型受容体 GPRv4 の増幅にはヒト胎児脳由来の Marathon Ready cDNA (Clontech 社) を鋳型 cDNA に、フォワードプライマーとして 5'-ATGGCCA ACTCCACAGGGCTGAACGCCT-3' (配列番号: 17)、リバープライマーとして 5'-TCAGGAGAGAGAACTCTCAGGTGGCCCC-3' (配列番号: 18) を用いた。PCR は Pyrobess DNA polymerase (宝酒造) を用い 5% ホルムアミド存在下で、94°C (2 分) の後、98°C (30 秒) / 65°C (30 秒) / 75°C (2 分) のサイクルを 30 回繰り返した。その結果、約 1.1 kbp の DNA 断片が増幅された。この断片を pCR2.1 plasmid (Invitrogen 社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法により ABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号: 9 に示す。

同配列は 1107 塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号: 9 の第 1 番目から第 1107 番目) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (368 アミノ酸) を配列番号: 1 に示す。予想アミノ酸配列は、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子が G 蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

新規 G 蛋白質共役型受容体 GPRv11 の増幅にはヒト胎児由来の Marathon Ready cDNA (Clontech 社) を鋳型 cDNA に、フォワードプライマーとして 5'-ATGCAGGC GCTTAACATTACCCCGGAGC-3' (配列番号: 19)、リバープライマーとして 5'-T TAATGCCCACTGTCTAAAGGAGAATTC-3' (配列番号: 20) を用いた。PCR は Pyrobess DNA polymerase (宝酒造社) を用い 5% ホルムアミド存在下で、94°C (2.5 分) の後、94°C (5 秒) / 72°C (2 分) のサイクルを 5 回、94°C (5 秒) / 70°C (2 分) のサイクルを 5 回、94°C (5 秒) / 68°C (2 分) のサイクルを 25 回繰り返した。その結果、約 1.2 kbp の DNA 断片が増幅された。この断片を pCR2.1 plasmid (Invitrogen 社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列は

- 24 -

dideoxy terminator 法により ABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：10 に示す。

同配列は 1296 塩基のオープンリーディングフレーム（配列番号：10 の第 1 番目から第 1296 番目）を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列（431 アミノ酸）を配列番号：2 に示す。予想アミノ酸配列は、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子が G 蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

新規 G 蛋白質共役型受容体 GPRv13 の増幅にはヒト胎盤由来の Marathon Ready cDNA (Clontech 社) を鋳型 cDNA に、フォワードプライマーとして 5'-ATGGGGAA CGATTCTGTCAGCTACGAGT-3'（配列番号：21）、リバープライマーとして 5'-C TACACCTCCATCTCCGAGACCAGGTCA-3'（配列番号：22）を用いた。PCR は Pyrobest DNA polymerase（宝酒造社）を用い 5% ホルムアミド存在下で、94°C（2.5 分）の後、94°C（5 秒）／72°C（2 分）のサイクルを 5 回、94°C（5 秒）／70°C（2 分）のサイクルを 5 回、94°C（5 秒）／68°C（2 分）のサイクルを 25 回繰り返した。その結果、約 1.1 kbp の DNA 断片が増幅された。この断片を pCR2.1 plasmid (Invitrogen 社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法により ABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：11 に示す。

同配列は 1014 塩基のオープンリーディングフレーム（配列番号：11 の第 1 番目から第 1014 番目）を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列（337 アミノ酸）を配列番号：3 に示す。予想アミノ酸配列は、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子が G 蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

- 25 -

新規 G 蛋白質共役型受容体 GPRv14 の増幅にはヒト胎児脳由来の Marathon Ready cDNA (Clontech 社) を鋳型 cDNA に、フォワードプライマーとして 5'-ATGTTA GCCAACAGCTCCTCAACCAACA-3' (配列番号: 23)、リバープライマーとして 5'-TCAGAGGGCGGAATCCTGGGGACACTGT-3' (配列番号: 24) を用いた。PCR は Pyrobest DNA polymerase (宝酒造社) を用い 5%ホルムアミド存在下で 94°C (2.5 分) の後、94°C (5 秒) / 72°C (2 分) のサイクルを 5 回、94°C (5 秒) / 70°C (2 分) のサイクルを 5 回、94°C (5 秒) / 68°C (2 分) のサイクルを 25 回繰り返した。その結果、約 1.1 kbp の DNA 断片が増幅された。この断片を pCR2.1 plasmid (Invitrogen 社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法により ABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号: 12 に示す。

同配列は 1119 塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号: 12 の第 1 番目から第 1119 番目) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (372 アミノ酸) を配列番号: 4 に示す。予想アミノ酸配列は、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子が G 蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

新規 G 蛋白質共役型受容体 GPRv15 の増幅にはヒト胎児脳由来の Marathon Ready cDNA (Clontech 社) を鋳型 cDNA に、フォワードプライマーとして 5'-ATGAGT GATGAGCGGGCGGCTGCCTGGCAG-3' (配列番号: 25)、リバープライマーとして 5'-CTAGGACGCGGAGCCCAGCGAGTCCGAG-3' (配列番号: 26) を用いた。PCR は Pyrobest DNA polymerase (宝酒造社) を用い 5%ホルムアミド存在下で、94°C (2.5 分) の後、98°C (5 秒) / 72°C (4 分) のサイクルを 5 回、98°C (5 秒) / 70°C (4 分) のサイクルを 5 回、98°C (5 秒) / 68°C (4 分) のサイクルを 25 回繰り返した。その結果、約 1.8 kbp の DNA 断片が増幅された。この断片を pCR2.1 plasmid (Invitrogen 社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配

- 26 -

列はジデオキシターミネーター法により ABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：13 に示す。

同配列は 1830 塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号：13) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (609 アミノ酸) を配列番号：5 に示す。予想アミノ酸配列は、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子が G 蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

新規 G 蛋白質共役型受容体 GPRv19 の増幅にはヒト胎盤由来の Marathon Ready cDNA (Clontech 社) を鋳型 cDNA に、フォワードプライマーとして 5'-ATGATGGG ACTCACCGAGGGGGTGTTC-3' (配列番号：27)、リバープライマーとして 5'-CTAAGAGAAAATGGGTCCCTTGGATCCAG-3' (配列番号：28) を用いた。PCR は Pyrobes t DNA polymerase (宝酒造) を用い、94°C (2 分) の後、94°C (30 秒) / 55°C (30 秒) / 72°C (2 分) のサイクルを 30 回繰り返した。その結果、約 1.0 kbp の DNA 断片が増幅された。この断片を pCR2.1 plasmid (Invitrogen 社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法により ABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：14 に示す。

同配列は 951 塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号：14) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (316 アミノ酸) を配列番号：6 に示す。予想アミノ酸配列は、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子が G 蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

新規 G 蛋白質共役型受容体 GPRv20 の増幅にはヒト胎児由来の Marathon Ready cDNA (Clontech 社) を鋳型 cDNA に、フォワードプライマーとして 5'-ATGGATCC AACCATCTCAACCTTGGACAC-3' (配列番号：29)、リバープライマーとして 5'-TCAGGTTAGATAAACATCTATTTGAAGAC-3' (配列番号：30) を用いた。PCR は Pyrobe

- 27 -

st DNA polymerase (宝酒造) を用い、5% ホルムアミド存在下で、94°C (2.5 分) の後、94°C (5 秒) / 72°C (4 分) のサイクルを 5 回、94°C (5 秒) / 70°C (4 分) のサイクルを 5 回、94°C (5 秒) / 68°C (4 分) のサイクルを 25 回繰り返した。その結果、約 1.1 kbp の DNA 断片が増幅された。この断片を pCR2.1 plasmid (Invitrogen 社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法により ABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：15 に示す。

同配列は 1116 塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号：15) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (322 アミノ酸) を配列番号：7 に示す。予想アミノ酸配列は、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子が G 蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

新規 G 蛋白質共役型受容体 GPRv31 の増幅にはヒト胎児由来の Marathon Ready cDNA (Clontech 社) を鋳型 cDNA に、フォワードプライマーとして 5'-ATGGTTGGAGACACATTAACAACTTCTG-3' (配列番号：31)、リバープライマーとして 5'-TCATGGCATGACAACCAGATTAGGAAAG-3' (配列番号：32) を用いた。PCR は Pyrobest DNA polymerase (宝酒造) を用い、94°C (2.分) の後、94°C (30 秒) / 50°C (30 秒) / 72°C (2 分) のサイクルを 30 回繰り返した。その結果、約 1.1 kbp の DNA 断片が増幅された。この断片を pCR2.1 plasmid (Invitrogen 社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法により ABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：16 に示す。

同配列は 1062 塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号：16) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (353 アミノ酸) を配列番号：8 に示す。予想アミノ酸配列は、G 蛋白質共役型受容体の

- 28 -

特徴である 7 個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子が G 蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

新規 G 蛋白質共役型受容体 GPRv38 の増幅にはヒト脳由来の Marathon Ready cDNA (Clontech 社) を鋳型 cDNA に、フォワードプライマーとして 5'-ATGTCGGTCTGCTACCGTCCCCCAGGGA-3' (配列番号: 37)、リバープライマーとして 5'-TCA AAGGTCCCATTCCGGACCGTCCTTC-3' (配列番号: 38) を用いた。PCR は Pyrobest DNA polymerase (宝酒造) を用い、5% ホルムアミド存在下で、98° C (2.5 分) の後、98° C (5 秒) / 72° C (4 分) のサイクルを 5 回、98° C (5 秒) / 70° C (4 分) のサイクルを 5 回、98° C (5 秒) / 68° C (4 分) のサイクルを 25 回繰り返した。その結果、約 1.1 kbp の DNA 断片が増幅された。この断片を pCR2.1 plasmid (Invitrogen 社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法により ABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号: 35 に示す。

同配列は 1077 塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号: 35) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (358 アミノ酸) を配列番号: 33 に示す。予想アミノ酸配列は、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子が G 蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

新規 G 蛋白質共役型受容体 GPRv39 の増幅にはヒト胎児脳由来の Marathon Ready cDNA (Clontech 社) を鋳型 cDNA に、フォワードプライマーとして 5'-ATGTCA GGGATGGAAAACTTCAGAATG-3' (配列番号: 39)、リバープライマーとして 5'-TCAGGTTTTGTAAAGTGAAGCTTTGATAG-3' (配列番号: 40) を用いた。PCR は Pyrobest DNA polymerase (宝酒造) を用い、5% ホルムアミド存在下で、94° C (2 分) の後、94° C (30 秒) / 50° C (30 秒) / 72° C (1.5 分) のサイクルを 35 回繰り返した。その結果、約 1.2 kbp の DNA 断片が増幅された。この断片を pCR2.1 plasmid (Invitrogen 社) を用いてクローニングした。得られたクローンの

- 29 -

塩基配列はジデオキシターミネーター法により ABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：36に示す。

同配列は 1248 塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号：36) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (415 アミノ酸) を配列番号：34に示す。予想アミノ酸配列は、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子が G 蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

新規 G 蛋白質共役型受容体 GPRv68 の増幅にはヒトゲノム DNA (Clontech 社) を鋳型 cDNA に、フォワードプライマーとして 5'-ATGCAGATGGCCGATGCAGCCACGATA G-3' (配列番号：51)、リバープライマーとして 5'-TCAGTAGGCAGAGCTGCTGG GCAGCAGG-3' (配列番号：52) を用いた。PCR は Pyrobest DNA polymerase (宝酒造) を用い、98° C (2.5 分) の後、98° C (30 秒) / 55° C (30 秒) / 72° C (4 分) のサイクルを 35 回繰り返した。その結果、約 1.4 kbp の DNA 断片が増幅された。この断片を pCR2.1 plasmid (Invitrogen 社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法により ABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：46に示す。

同配列は 1410 塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号：46) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (469 アミノ酸) を配列番号：41に示す。予想アミノ酸配列は、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子が G 蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

新規 G 蛋白質共役型受容体 GPRv77 の増幅にはヒト胎児脳由来の Marathon Ready cDNA (Clontech 社) を鋳型 cDNA に、フォワードプライマーとして 5'-atgaac aacaatacaacatgtattcaac-3' (配列番号：53)、リバープライマーとして 5'

- 30 -

-tcaaccatatgattgcatatgtgctgaa-3' (配列番号：54) を用いた。PCR は Pyrobest DNA polymerase (宝酒造) を用い、94° C (2.5 分) の後、94° C (30 秒) / 55° C (30 秒) / 72° C (3 分) のサイクルを 30 回繰り返した。その結果、約 1.0 kbp の DNA 断片が増幅された。この断片を pCR2.1 plasmid (Invitrogen 社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法により ABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：47 に示す。

同配列は 1011 塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号：47) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (336 アミノ酸) を配列番号：42 に示す。予想アミノ酸配列は、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子が G 蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

新規 G 蛋白質共役型受容体 GPRv78 の増幅にはヒト胎児脳由来の Marathon Ready cDNA (Clontech 社) を鋳型 cDNA に、フォワードプライマーとして 5'-ATGCACACCGTGGCTACGTCCGGACCCA-3' (配列番号：55)、リバープライマーとして 5'-TCAGAGAGGGGCGTTGTCCTCCCCCAGG-3' (配列番号：56) を用いた。PCR は Pyrobest DNA polymerase (宝酒造) を用い、5% ホルムアミド存在下で、98° C (2.5 分) の後、98° C (5 秒) / 72° C (4 分) のサイクルを 5 回、98° C (5 秒) / 70° C (4 分) のサイクルを 5 回、98° C (5 秒) / 68° C (4 分) のサイクルを 25 回繰り返した。その結果、約 1.2 kbp の DNA 断片が増幅された。この断片を pCR2.1 plasmid (Invitrogen 社) を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法により ABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：48 に示す。

同配列は 1197 塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号：48) を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (398 ア



- 31 -

ミノ酸)を配列番号: 43に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

新規G蛋白質共役型受容体 GPRv79の増幅にはヒトゲノムDNA (Clontech社)を鋳型cDNAに、フォワードプライマーとして5'-atggatccaaccaccccgccctgggga a-3' (配列番号: 57)、リバープライマーとして5'-ctacaccagactgcttctcg acatctcc-3' (配列番号: 58)を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase (宝酒造)を用い、94°C (2分)の後、94°C (30秒) / 55°C (30秒) / 72°C (2.5分)のサイクルを30回繰り返した。その結果、約1.0 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid (Invitrogen社)を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法によりABI377 DNA Sequencer (Applied Biosystems社)を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号: 49に示す。

同配列は993塩基のオープンリーディングフレーム (配列番号: 49)を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列 (330アミノ酸)を配列番号: 44に示す。予想アミノ酸配列は、G蛋白質共役型受容体の特徴である7個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子がG蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

新規G蛋白質共役型受容体 GPRv81の増幅にはヒトゲノムDNA (Clontech社)を鋳型cDNAに、フォワードプライマーとして5'-ATGGGGGATGAGCTGGCACCTTGCCCT G-3' (配列番号: 59)、リバープライマーとして5'-CTAGGAAATGGTAAAGATGG CCTGGTGC-3' (配列番号: 60)を用いた。PCRはPyrobest DNA polymerase (宝酒造)を用い、94°C (2分)の後、94°C (30秒) / 55°C (30秒) / 72°C (2.5分)のサイクルを30回繰り返した。その結果、約1.0 kbpのDNA断片が増幅された。この断片をpCR2.1 plasmid (Invitrogen社)を用いてクローニングした。得られたクローンの塩基配列はジデオキシターミネーター法によりABI377

- 3 2 -

DNA Sequencer (Applied Biosystems 社) を用いて解析した。明らかになった配列を配列番号：50 に示す。

同配列は 1044 塩基のオープンリーディングフレーム（配列番号：50）を持っている。オープンリーディングフレームから予測されるアミノ酸配列（347 アミノ酸）を配列番号：45 に示す。予想アミノ酸配列は、G 蛋白質共役型受容体の特徴である 7 個の膜貫通ドメインと思われる疎水性領域を有していることから、本遺伝子が G 蛋白質共役型受容体をコードすることが判明した。

【実施例 2】 新規 G 蛋白質共役型受容体のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索

「GPRv4」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST (Basic local alignment search tool) [S. F. Altschul et al., J.Mol.Biol., 215: 403-410 (1990)] 検索結果を図 1 に示した。「GPRv4」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では ORYLA PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR (Q91178, 428aa) に対して 31% で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv4」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv11」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 2 に示した。「GPRv11」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では HUMAN NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR TYPE 2 (P49146, 381aa) に対して、31% で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv11」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv13」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 3 に示した。「GPRv13」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では PONPY C5A ANAPHYLATOXIN CHEMOTACTIC RECEPTOR (P79234, 340aa) に対して、39% で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv13」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv14」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 4 に示した。「GPRv14」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では CHICK P2Y PURINOCEP

TOR 5 (P32250, 308aa)に対して、40%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv14」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv15」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 5 に示した。「GPRv15」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では HUMAN 5-HYDROXYTRYPTAMINE 1E RECEPTOR (P28566, 365aa)に対して 26%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv15」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv19」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 6 に示した。「GPRv19」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では APIME OPSIN, BLUE-SENSITIVE (P90680, 377aa)に対して 25%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv19」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv20」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 7 に示した。「GPRv20」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では RAT MAS PROTO-ONCOGENE (P12526, 324aa)に対して 38%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv20」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv31」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 8 に示した。「GPRv31」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では SHEEP THYROTROPIN-RELEASING HORMONE RECEPTOR (Q28596, 398aa)に対して 29%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv31」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv38」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 9 に示した。「GPRv38」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では同一なものは存在せず、P2Y PURINOCEPTOR 7 (Q15722, 352aa)に対して 46%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv38」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv39」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 10 に示した。「GPRv39」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では同一なものは存在せず、RAT NEUROTENSIN RECEPTOR TYPE 1 (P20789, 424aa)に対して 35%で最も高

- 3 4 -

い相同性を示した。このことから「GPRv39」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv68」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 1 1 に示した。「GPRv68」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では同一なものは存在せず、TYPE-1B ANGIOTENSIN II RECEPTOR (Q13725, 359aa) に対して、39%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv68」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv77」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 1 2 に示した。「GPRv77」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では同一なものは存在せず、HUMAN PUTATIVE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR GPR17 (R12) (Q13304, 339aa) に対して、29%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv77」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv78」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 1 3 に示した。「GPRv78」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では同一なものは存在せず、HUMAN GALANIN RECEPTOR TYPE 2 (O43603, 387aa) に対して、39%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv78」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv79」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 1 4 に示した。「GPRv79」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では同一なものは存在せず、RAT MAS PROTO-ONCOGENE (P12526, 324aa) に対して、39%で最も高い相同性を示した。このことから「GPRv79」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

「GPRv81」のアミノ酸配列での SWISS-PROT に対する BLAST 検索結果を図 1 5 に示した。「GPRv81」は既知 G 蛋白質共役型受容体の中では同一なものは存在せず、HUMAN 5-HYDROXYTRYPTAMINE 1B RECEPTOR (P28222, 390aa) に対して、25%で

- 3 5 -

最も高い相同性を示した。このことから「GPRv81」が新規 G 蛋白質共役型受容体であることが判明した。

#### 産業上の利用の可能性

本発明により、新規 G 蛋白質共役型受容体 (GPRv4, GPRv11, GPRv13, GPRv14, GPRv15, GPRv19, GPRv20, GPRv31, GPRv38, GPRv39, GPRv68, GPRv77, GPRv78, GPRv79, GPRv81)、該蛋白質をコードする遺伝子、該遺伝子を含むベクター、該ベクターを含む宿主細胞、該蛋白質の製造方法が提供された。さらに、該蛋白質の活性を修飾する化合物のスクリーニング方法が提供された。本発明の蛋白質やその遺伝子、または本発明の蛋白質の活性を修飾する化合物は、本発明の G 蛋白質共役型受容体蛋白質が関与する疾患の新しい予防薬や治療薬の開発への利用が期待される。

- 36 -

請求の範囲

1. グアノシン三リン酸結合蛋白質共役型の受容体をコードする下記 (a) から (d) のいずれかに記載の DNA。

(a) 配列番号：1 から 8、33 から 34、41 から 45 のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質をコードする DNA。

(b) 配列番号：9 から 16、35 から 36、46 から 50 のいずれかに記載の塩基配列のコード領域を含む DNA。

(c) 配列番号：1 から 8、33 から 34、41 から 45 のいずれかに記載のアミノ酸配列において 1 もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失、付加および／または挿入したアミノ酸配列からなる蛋白質をコードする DNA。

(d) 配列番号：9 から 16、35 から 36、46 から 50 のいずれかに記載の塩基配列からなる DNA にストリンジントな条件下でハイブリダイズする DNA。

2. 配列番号：1 から 8、33 から 34、41 から 45 のいずれかに記載のアミノ酸配列からなる蛋白質の部分ペプチドをコードする DNA。

3. 請求項 1 または 2 に記載の DNA を含有するベクター。

4. 請求項 1 または 2 に記載の DNA または請求項 3 に記載のベクターを保持する形質転換体。

5. 請求項 1 または 2 に記載の DNA によりコードされる蛋白質またはペプチド。

6. 請求項 4 に記載の形質転換体を培養し、該形質転換体またはその培養上清から発現させた蛋白質またはペプチドを回収する工程を含む、請求項 5 に記載の蛋白質またはペプチドの製造方法。

7. 請求項 5 に記載の蛋白質に結合するリガンドのスクリーニング方法であって、

(a) 請求項 5 に記載の蛋白質またはペプチドに被検試料を接触させる工程、

(b) 該蛋白質またはペプチドに結合する化合物を選択する工程、を含む方法。

- 37 -

8. 請求項 1 または 2 に記載の蛋白質とそのリガンドとの結合を阻害する活性を有する化合物のスクリーニング方法であって、

(a) 被検試料の存在下で請求項 1 または 2 に記載の蛋白質またはその部分ペプチドにリガンドを接触させ、該蛋白質またはその部分ペプチドとリガンドとの結合活性を検出する工程、

(b) 被検試料非存在下での結合活性と比較して、工程 (a) で検出された結合活性を低下させる化合物を選択する工程、を含む方法。

9. 請求項 1 または 2 に記載の蛋白質の活性を阻害または促進する化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 被検試料の存在下で該蛋白質を発現する細胞に該蛋白質のリガンドを接触させる工程、

(b) 該リガンドの該蛋白質への結合による細胞における変化を検出する工程、

(c) 被検試料非存在下での細胞における変化と比較して、工程 (b) で検出された細胞における変化を抑制または増強させる化合物を選択する工程、を含む方法。

10. 細胞における変化が、cAMP 濃度の変化またはカルシウム濃度の変化である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

11. 請求項 1 または 2 に記載の蛋白質に結合する抗体。

12. 請求項 7 から 10 のいずれかに記載のスクリーニングにより単離される化合物。

13. 請求項 12 に記載の化合物を有効成分とする医薬組成物。

14. 配列番号：9 から 16、35 から 36、46 から 50 のいずれかに記載の塩基配列からなる DNA またはその相補鎖に相補的な、少なくとも 15 ヌクレオチドの鎖長を有するヌクレオチド。

1 / 15

☒ 1

&gt;sp|Q91178|GPRX\_ORYLA PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR (FRAGMENT).

Length = 428

Score = 256 (90.1 bits), Expect = 4.8e-36, Sum P(2) = 4.8e-36

Identities = 72/232 (31%), Positives = 119/232 (51%)

Query: 10 SEVAGSLGLILAAVVEVGALLGNGALLVVLRTPGLRDALYLAHL CVVDLLAAASIMPLG 69  
 S++ GL + + ALL N ++V + R P L+ ++ HLC VD+L A +MPLG  
 Sbjct: 42 SQMKDLFGLFCMVTNLIALANTGVMVAIARAPHLKKFAFVCHLCAVDVLCAILLMPLG 101

Query: 70 LLAAPPPGLGRVRLGPAPCARAFLSAALLPACTLGVAALGLARYRLIVHPLRPGSRPPP 129  
 ++++ P G V C+ FL+ L+ L + A+ + RY IVHP+R +  
 Sbjct: 102 IIS SSP-FFGT VFTILECQVYIFLNFLIWL SILTITAI SVERYFYIVHPMRYEVKMTI 160

Query: 130 VLVLT A---VWAAAGLLGALSLLGPPP---APPPAPARCSVLAGGL---GPFRPLWALLA 180  
 LV+ +W + LL ++L G PP A + CS+ A G F L+ ++  
 Sbjct: 161 NLVIGVMLLIWFKSLLLALVTLFGWPPYGHQSSIAASHCSLHASHSRLRGVFAVLCVIC 220

Query: 181 FALPALLLLGAYGGIFVVARRAALR--PPRP----ARGSRLRSDSLDSRLSIL 227  
 F P +++ Y ++ VAR AAL+ P P A ++ RSDS++S+ +I+  
 Sbjct: 221 FLAPVVVIFS VSAVYKVARSAALQQVPAVPTWADASPAKDRSDSINSQTII 273

Score = 174 (61.3 bits), Expect = 4.8e-36, Sum P(2) = 4.8e-36

Identities = 53/144 (36%), Positives = 70/144 (48%)

Query: 216 RSDSLDSRLSI-----LPP-LRPR--LPGGKAALAPALAVGQFAACWLPYGCAC LAPAAR 267  
 RSDS++S+ +I LP L P GGKAAL A VGQF CWLP+ L +  
 Sbjct: 262 RSDSINSQTIIITRTL PQR LSPERAFSGGKAALTAFIVGQFLVCWLPFFIFHLQMSLT 321

Query: 268 AA-----EAEA AVTWAYS AFAAHPFLYGLLQRPVRLALGRLSRRALPGPVRA--CTPQA 320  
 + + E AV W+AYS+FA +P YGLL R +R L + R + PV ++  
 Sbjct: 322 GSMKSPGDLEEAVNWLAYSSFAVNPSFYGLLNRQIRDELVKFRRCCVTQPVEIGPSSLEG 381

Query: 321 WHPRALLQCLQRPPEGPAVG PSEA 344  
 LQ +QR PS A  
 Sbjct: 382 SFQENFLQFIQRTSSSSETHPSFA 405

Score = 49 (17.2 bits), Expect = 4.4e-12, Sum P(2) = 4.4e-12

Identities = 16/55 (29%), Positives = 21/55 (38%)

Query: 148 LLGPPPAPPPAPARCSVLAGGLGPFRPLWALLAFALPALLLLGAYGGIFVVARRA 202  
 L GP P PP V+ + L+ L L+ L A G+ V RA  
 Sbjct: 23 LFGPHPTVPPD---VGVVTSSQS QMKDLFGLFCMVTNLIALANTGVMVAIARA 74



2 / 15

☒ 2

>sp|P49146|NY2R\_HUMAN NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR TYPE 2 (NPY2-R).  
Length = 381

Score = 440 (154.9 bits), Expect = 3.7e-42, P = 3.7e-42  
Identities = 98/309 (31%), Positives = 174/309 (56%)

Query: 38 PELPGRAKL-----ALVLTGVLIFALALFGNALVFYVVTRSKAMRTVTNIFICSLALSDL 92  
PEL KL L+L I L + GN+LV +VV + K+MRTVTN FI +LA++DL  
Sbjct: 38 PELIDSTKLIEVQVVLILAYCSIILLGVIGNSLVIHVVIKFSMRTVTNFFIANLAVADL 97

Query: 93 LITFFCIPVTMLQNIISDNWLGGAFCCKMVPFVQSTAVVTEILTMTCIAVERHQGLVHPFK 152  
L+ C+P T+ + W G +C +VP+ Q AV +T+T IA++RH+ +V+ +  
Sbjct: 98 LVNTLCPLPFTLTITLMGEWKMGVPLCHLPYAQGLAVQVSTITLTIVIALDRHRCIVYHLE 157

Query: 153 MKWQYTNRRRAFTMLGVVWLVAIVVGSPMWHVQQLKIKYDFLYEKEHICCLEEWTSP---V 209  
K + R +F ++G+ W ++ ++ SP+ ++ + + + + E + C E+W +  
Sbjct: 158 SK--ISKRISFLIIGLAWGISALLASPLAIFREYSL-IEIIPDFEIVACTEKWPGEKSI 214

Query: 210 HQKIYTTFILVILFLLPLMVMLILYSKIGYELWIKKRVGDGSLRTIHGKEMSKIARKKK 269  
+ +Y+ L+IL++LPL ++ Y++I +L K V G+ H +++  
Sbjct: 215 YGTVYSLSSLLILYVPLGIISFSYTRIWSKL--KNHVSPGAANDHYH-----QRRQ 264

Query: 270 RAVIMMTVVALFAVCWAPFHVHMMIEYSNFEKEYDDVTIKMIFAIVQIIGFSNSICNP 329  
+ M+V VV +FAV W P H + ++ + + D K+IF + II ++ NP  
Sbjct: 265 KTKMLVCVVVFAVSWLPLHAFQLAVDIDS--QVLDLKEYKLIFTVFHIIAMCSTFANP 322

Query: 330 IVYAFMNENFKKNVLSA 346  
++Y +MN N++K LSA  
Sbjct: 323 LLYGWMNSNYRKAFLSA 339

3 / 15

☒ 3

```

>sp|P79234|C5AR_PONPY C5A ANAPHYLATOXIN CHEMOTACTIC RECEPTOR (C5A-R)
(FRAGMENT).
Length = 340

Score = 614 (216.1 bits), Expect = 1.3e-60, P = 1.3e-60
Identities = 130/329 (39%), Positives = 187/329 (56%)

Query:      8 YEYGDYSDLSDR--PVDCLDGACLAIDPLRVAPLPLYAAIFLVGVPGNAMVAWVAGKVAR 65
             YE+ D +D+ D  PVD          D  + L ++A +FLVGV GNA+V WV   A+
Sbjct:      4 YEHYDDNDMLDANTPVOKTSNTRLRPD---ILALVIFAVVFLVGLGNALVWVWTAFEAK 60

Query:     66 RRVGATWLLHLAVADLLCCLSLPILAVPIARGGHWPYGAVGCRALPSIILLTMYASVLLL 125
             R + A W L+LAVAD L CL+LPIL  I + HWP+G  CR LPS+ILL MYAS+LLL
Sbjct:     61 RTINAIWFLNLAVADFLSCLALPILFTSIVQHHHWPFGGAACRILPSLILLNMYASILL 120

Query:    126 AALSADLCFLALGPAWWSTVQRACGVQVACGAAWTLALLLTVPSTAIYRRRLHQEHFARLQ 185
             A +SAD  L  P W   + A   +AC AW LALLLT+PS +YR + +E+FP ++
Sbjct:    121 ATISADRFLLVFNPWCQNFQFRGAGLAWIACAVAWGLALLLTIPSFLYRVVREEYFPPKVL 180

Query:    186 CVVDYGGSSSTENAVTAIRFLFGFLGPLVAVASCHSALLC--WAARRCRPLGT-----AI 238
             C VD+G   E AV  +R + GF+ PL+ +  C++ LL  W+ R R  T   A+
Sbjct:    181 CGVDHGHDKRRERAVAIVRLVLGFVWPLLTLTICYTFLLRTWSRRATRSTKTLKVVAV 240

Query:    239 VVGFFVCWAPYHLLGLVLTVAAPNSALLARALRAEPLIVGLALAHSCNPMFLYFGRA- 297
             V  FF+ W PY + G++++  P+S          + + L +  A  + C+NP++++  G+
Sbjct:    241 VASFFIFWLPYQVTGMMMSFLEPSSPTFLLKKLDSLCISFAYINCCINPIIYVVAGQGF 300

Query:    298 --QLRRSLPAACHWALRESQGGQDESVDKSKST 327
             +LR+SLP+   L E   ES   +ST
Sbjct:    301 QGRLRKSLPSLLRNVLTEESVVRESKSFTRST 332

```

4 / 15

☒ 4

>sp|P32250|P2Y5\_CHICK P2Y PURINOCEPTOR 5 (P2Y5) (PURINERGIC RECEPTOR 5) (6H1).  
Length = 308

Score = 551 (194.0 bits), Expect = 6.4e-54, P = 6.4e-54  
Identities = 113/281 (40%), Positives = 172/281 (61%)

Query: 22 HRLHLVVYSLVLAAGLPLNALALWFLRALRVHSVSVVYMCNLAASDLLFTLSLPVRLSY 81  
+ L+ V+S+V GL N +A+++F L+V + + YM NLA SDLLF +LP R+ Y  
Sbjct: 14 YTLYGCVFSMVFLGLIANCVAIYIFTFTLKVRNETTTYMLNLAISDLLFVFTLPFRIYY 73

Query: 82 YALHHWPFDPDLCQTGAIFQMNYGSCIFLMLINVDYAAIVHPLRLRHLRRPRVARLL 141  
+ + +WPF D+LC+ + +F NMYGS +FL I+VDR+ AIVHP R + LR R AR++  
Sbjct: 74 FVVRNWPFQDVLCKISVTLFYTNMYGSILFLTCISVDRFLAIVHPFRSKTLRTKRNARIV 133

Query: 142 CLGVWALILVFAVPAARVHRPSRCRYRDLVRLCFESFSDELWKGRLLPLVLLAEALGFL 201  
C+ VW +L + PA+ S R + E R CFE+F + WK L +V+ E +GF  
Sbjct: 134 CVAVWITVLAGSTPASFFQ--STNRQNTEQRTCFENFPESTWKTYLSRIVIFIEIVGFF 191

Query: 202 LPLAAVVYSSGRVFWTLARPDATQSQR--RRKTVRLLLANLVIFLLCFVPYNSTLAVYGL 259  
+PL V S V TL +P + ++K +++ +LVIF CFVPYN TL +Y L  
Sbjct: 192 IPLILNVTCTMVLRTLKNPLTLNRNLSKKKVLKMFVHLVIFCFVPYNITLILYSL 251

Query: 260 LRSKL-VAASVPARDVRGVLMVMVLLAGANCVDPLVYFSAE 302  
+R++ + SV VR + V + +A +NC DP+VYF+++  
Sbjct: 252 MRTQWINC SVTA--VRTMYPVTLCIAVSNCDFPIVYFSD 293

5 / 15

☒ 5

```
>sp:5H1E_HUMAN 5-HYDROXYTRYPTAMINE 1E RECEPTOR (5-HT-1E) (SEROTONIN
      RECEPTOR) (5- HT1E) (S31).
      Length = 365

Score = 58.6 bits (139), Expect = 3e-08
Identities = 35/132 (26%), Positives = 66/132 (49%), Gaps = 8/132 (6%)

Query: 20  LSLLANAWGILSVGAKQKKWKPLEFLLCTLAATHMLNVAVPIATYSVVQLRRQRPDFEWN 79
           L+ L N  I+++G +K +P +L+C+LA T+L VAV + S++ + R W
Sbjct:..35  LTTLLNLAVIMAIGTTKKLHQPANYLICSLAVTDLL-VAVLVMPLSIIYIVMDR----WK 89

Query: 80  EG--LCKVVFSTFYTLTLATCFSVTSLSYHRMWMVCWPVNYRLSNAKKQAVHTVMGIWMV 137
           G LC+V++S T + + ++ R W + + Y K+A ++ +W +
Sbjct: 90  LGYFLCEVWLSVDMTCCTCSILHLCVIALDRYWAITNAIEYARKRTAKRAALMILTVWTI 149

Query: 138 SFILSALPAVGW 149
           S +S +P + W
Sbjct: 150 SIFIS-MPPLFW 160
```

6 / 15

☒ 6

```
>sp:OPSB_APIME OPSIN, BLUE-SENSITIVE (AMBLOP).
      Length = 377

Score = 38.3 bits (87), Expect = 0.020
Identities = 30/120 (25%), Positives = 52/120 (43%), Gaps = 13/120 (10%)

Query: 187 LW-YLPPLIVSLASYSLIFSLGRHTRQMLQNG-----TSSRDPTTEAHKRAIRIIL 237
      +W Y+ PLI + YS L+ S+ H + + +          S++D  A R ++
Sbjct: 226 IWAYVIPLIFIILFYSRLLSSIRNHEKMLREQAKMNVKSLVSNQDKERSAEVRIAKVAF 285

Query: 238 SFFFLFLL----YFLAFLIASFGNFLPKTKMAKMIGEVMTMFYPAGHSFILILGNSKLKQ 293
      + FFLFLL  Y  LI +GN  T ++ M+ V          +I + + + +Q
Sbjct: 286 TIFFLFLLAWTPYATVALIGVYGNRELLTPVSTMLPAVFAKTVSCIDPWYAINHPRYRQ 345
```

7 / 15

☒ 7

&gt;sp:MAS\_RAT MAS PROTO-ONCOGENE.

Length = 324

Score = 184 bits (463), Expect = 2e-46

Identities = 108/283 (38%), Positives = 168/283 (59%), Gaps = 21/283 (7%)

Query: 37 VSLVGLTGNVVLWLLGCRMRRNAFSIYILNLAADFLFLSGRLI----YSLLSFISIPH 92  
+S +G N ++LW L RMRRN F++YI +L+ AD L I Y+L +S H  
Sbjct: 41 ISPLGFVENGILLWFLCFMRMRNPFTVYITHLSIADISLLFCIFILSIDYALDYELSSGH 100

Query: 93 TISKILYPV-MMFSYFAGLSFLSAVSTERCLSVLWPIWYRCHRPHTLSAVVCVLLWALS 151  
+ + V +F Y GL L+A+S ERCLSVL+PIWYRCHRP H SA VC LLWALS  
Sbjct: 101 YTTIVTLSVTFLFGYNTGLYLLTAISVERCLSVLYPIWYRCHRPKHQSAFVCALLWALSC 160

Query: 152 LRSILEWMLCGFLFSGADSAWCQTS-----FITVAWLIFLCVVLGSSSLVLLIRILCG 205  
L + +E+++C + SG +S SD FI + + ++ SS +L+++I  
Sbjct: 161 LVTMEYVMC--IDSGEESH--SQSDCRAVIFIAILSFLVFTPLMLVSSTILVVKIRKN 216

Query: 206 SRKIPLTRLYVTILLTVLVFLLCGLPFGIQFFLFWIHVDREVLFCVHVLVSIFLSALNS 265  
+ ++LY+ I++T+++FL+ +P + + L+ + F ++H +S+ S +NS  
Sbjct: 217 TWASHSSKLYIVIMVTIIIFLIFAMPMRVLYLLY----YEYWSTFGNLHNISLLFSTINS 272

Query: 266 SANPIIYFFVGSFRQRQNRQNLKVLQRALQDASEV--DEGGG 306  
SANP IYFFVGS ++++ R++LK+VL RA +D + EG G  
Sbjct: 273 SANPFIYFFVGSSKKKRFRESLKVVLTRAFKDEMQRPRQEGNG 315

8 / 15

☒ 8

```
>sp:TRFR_SHEEP THYROTROPIN-RELEASING HORMONE RECEPTOR (TRH-R)
      (THYROLIBERIN RECEPTOR).
      Length = 398

Score = 41.4 bits (95), Expect = 0.003
Identities = 26/87 (29%), Positives = 43/87 (48%), Gaps = 3/87 (3%)

Query: 53 LIQTGVGILGNSFLLCFYNLILFTGHKLRPTDLILSQLALANSMLFFKGIPQTMAAFGL 112
          LI G+GI+GN ++   +++ T H  PT+ L LA+A+ MVL G+P  +
Sbjct: 33 LIICGLGIVGNIMVVL---VVMRTKHMRTPTNCYLVS LAVADLMVLVAAGLPNITDSIYG 89

Query: 113 KYLLNDTGCKFVFYYHRVGTRVSLSTI 139
          ++   GC + Y  +G  S  +I
Sbjct: 90 SWVYGYVGCLCITYLQYLGINASSCSI 116
```

9 / 15

☒ 9

```

>sp|Q15722|P2Y7_HUMAN P2Y PURINOCEPTOR 7 (P2Y7) (LEUKOTRIENE B4 RECEPTOR)
      (CHEMOATTRACTANT RECEPTOR-LIKE 1).
      Length = 352

Score = 606 (213.3 bits), Expect = 9.7e-60, P = 9.7e-60
Identities = 147/316 (46%), Positives = 188/316 (59%)

Query:   25 AFLLLAALL--GLPGNGFVVWSLAGWRPARGRPLAATLVLHLALADGAVLLLTPLFVAFL 82
      A +LL+ L GLPGN FVWS+ + + R + A +VL+LALAD AVLL P F+ FL
Sbjct:   21 AIILLSVALAVGLPGNSFVWSIL--KRMQKRSVTALMVLNLALADLAVLLTAPFFLHFL 78

Query:   83 TRQAWPLGQAGCKAVYYVCALSMYASVLLTGLLSLQRCLAVTRPFLAPRLRSPALARRLL 142
      + W G AGC+ +YVC +SMYASVLL +SL R LAV RPF++ +LR+ A+ARR+L
Sbjct:   79 AQGTWSFGLAGCRLCHYVCGVSMYASVLLITAMSLDRSLAVARPFVSQKLRTKAMARRVL 138

Query:   143 LAVWLAALLLAVPAAVYRHL--WRDRVCLC---HPSPVHAAHLSLETLTAFVLPFGLM 197
      +W+ + LLA P YR + W+ + LC +PS H A HL E +T F+LPF +
Sbjct:   139 AGIWVLSFLLATPVLAYRTVVPWKTNM-SLCFPRYPSEGHRAFH LIFEAVTGFLLPFLAV 197

Query:   198 LGCYSVTLARLRGARWGSGRGHARVGRVLVSAIVLAFGLLWAPYHAVNLLQAVAALAPPEG 257
      + YS RL+ R+ R R GR LV I+L F W PYH VNL +A ALA
Sbjct:   198 VASYSDIGRRRLQARRF---RRSRRTGRLVVLIIITFAAFWLPYHVVNLAEAGRALAGQAA 254

Query:   258 ALAKLGGAGQAARAGTTALAFFSSSVNPVLYVFTAGDLLPRAGPRFLTRLFEGSG-EA-- 314
      L +G AR ALAF SSSVNPVLY G LL AG F+ +L EG+G EA
Sbjct:   255 GLGLVGKRLSLARNVLIALAFLSSSVNPVLYACAGGGLLSAGVGFVAKLLEGTGSEASS 314

Query:   315 --RGG--GRS-REGTMELRTTP 331
      RGG G++ R G L P
Sbjct:   315 TRRGSLGQTARSGPAALEPGP 336

```



10/15

☒ 10

```

>sp|P20789|NTR1_RAT NEUROTENSIN RECEPTOR TYPE 1 (NT-R-1) (HIGH-AFFINITY
  LEVOCABASTINE- INSENSITIVE NEUROTENSIN RECEPTOR) (NTRH).
  Length = 424

Score = 340 (119.7 bits), Expect = 3.4e-48, Sum P(2) = 3.4e-48
Identities = 74/209 (35%), Positives = 126/209 (60%)

Query:   48 VSVVYVPIFVVG VIGNVLVCLVILQH---QAMKTPTNYYLFSLAVSDLLVLLGMPLEVY 104
          V+ +Y+ +FVVG +GN +   +   Q++++ +Y+L SLA+SDLL+LLL MP+E+Y
Sbjct:   67 VTAIYLALFVVGTVGNSVTAFTLARKKSLQSLQSTVHYHLGSLALS DLLILLAMPVELY 126

Query:   105 E-MWRNYPFLFGPVGCYFKTALFETVCFASILSITTVSEYVAILHPFRAKLQSTRRA 163
          +W ++P+ FG  GC   L +   +A+ L++ ++SVERY+AI HPF+AK   +R R
Sbjct:   127 NFIWVHPWAFGDAGCRGYFLRDACTYATALNVASLSVERYLAICHPFAKATLMSRSRT 186

Query:   164 LRILGIVWGFSLPNTSINGIKFHYFPNGSLVPGSATCTVIKPMWIYNFIIQVTSFL 223
          + + +W S L ++P   G++ +   +G+ PG  CT I           +IQV +F+
Sbjct:   187 KKFISAIWLASALLAIPMLFTMGLQ-NRSGDGTH-PGGLVCTPIVDATVKVVIQVNTFM 244

Query:   224 FYLLPMTVISVLYYLMALRLKKDKSLEADG 254
          +L PM VIS+L ++A +L   A++G
Sbjct:   245 SFLPMLVISILNTVIANKLTMVHQAAEQG 275

Score = 174 (61.3 bits), Expect = 3.4e-48, Sum P(2) = 3.4e-48
Identities = 28/83 (33%), Positives = 52/83 (62%)

Query:   269 MLFVLVLVFAICWAPFHIDRLFFSFV--EEWSESLAAVFNLVHVVSGVFFYLSSAVNP II 326
          +L +V+ F +CW P+H+ RL F ++ E+W+ L  ++ ++++ FY+SSA+NPI+
Sbjct:   309 VLRVVIAFVVCWLPYHVRRMLFCYISDEQWTTFLDFYHYFYMLTNALFYVSSAINPIL 368

Query:   327 YNLLSRRFQAAFQNVISSFHKQW 349
          YNL+S F+ F + ++   W
Sbjct:   369 YNLVSANFRQVFLSTLACLCPGW 391

```

11/15

☒ 11

```

>sp|Q13725|AG2S_HUMAN TYPE-1B ANGIOTENSIN II RECEPTOR (AT1B) (AT1BR).
      Length = 359

Score = 270 (95.0 bits), Expect = 4.5e-40, Sum P(2) = 4.5e-40
Identities = 61/153 (39%), Positives = 91/153 (59%)

Query:   82 ILISVVYVVCALGLAGNLLVLYLMKSMQGWKSSINLFVTNLALTDQFVLTLPFWAVE 141
      ++I +Y ++ +G+ GN LV+ ++      K+ ++F+ NLAL D F+LTLP WAV
Sbjct:   29 VMIPTLYSIIFVVGIFGNSLVVIVIFYMKL-KTVASVFLNLALADLCFLLTLPLWAVY 87

Query:   142 NALDFKWPFGKAMCKIVSMVTSMNMYASVFFLTAMSVTRYHSVASALKSHRTRGHGRGDC 201
      A+++WPFG +CKI S  S N+YASVF LT +S+ RY ++  +KS R R
Sbjct:   88 TAMEYRWPFGNLYCKIASASVSFNLYASVFLLTCLSIDRYLAIVHPMKS-RLR----- 139

Query:   202 CGRSLGDSCCFSAKALCVWIWALAALASLPSAI 234
      R++      AK C+ IW LA LASLP+ I
Sbjct:   140 --RTM-----LVAKVTCIIIWLLAGLASLPAII 165

Score = 176 (62.0 bits), Expect = 4.5e-40, Sum P(2) = 4.5e-40
Identities = 60/223 (26%), Positives = 101/223 (45%)

Query:   214 AKALCVWIWALAALASLPSAIFSTTVKVMGEELCLVRFPDKLLGRDRQFWLGLYHSQKVL 273
      AK C+ IW LA LASLP+ I      +  + + F +      LGL K +
Sbjct:   145 AKVTCIIIWLLAGLASLPAIIHRNVFFIENTNITVCAFHYESRNSTLPIGLGL---TKNI 201

Query:   274 LGFVLPLGIIILCYLLLVRFIADRRAGTKGGAAGGRPTGASARRLSKVTKSVTIVVL 333
      LG P II+ Y L+ + +      K  +  P      R  + + + +VL
Sbjct:   202 LGSCFPFLIILTSYTLIWKAL-----KKAYEIQKNP-----RNDIFRIIMAIVL 247

Query:   334 SFFLCWLPNQALTTWSILIKFNAVFPFSQEYFLCQVYAFPVSVCLAHSNSCLNPVLYCLVR 393
      FF W+P+Q T  +LI+  +  +  +  A P+++ +A+ N+CLNP+ Y  +
Sbjct:   248 FFFFSWIPHQIFTLDVLIQQGIIRDCRIADIVDT-AMPITIWIAFYNNCLNPLFYGFLG 306

Query:   394 REFRKALKSLLWRIA----SPSITSMRPFTATTKP-EHEDQGLQAPAP 436
      ++F+K + LL I      S S S + T + +P ++      + PAP
Sbjct:   307 KFKKIDILQLLKYIPPAKSHSNLSTKMSTLSYRPSDNVSSSTKKPAP 354

```

1 2 / 1 5

☒ 1 2

>sp|Q13304|GPRH\_HUMAN PUTATIVE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR GPR17 (R12).  
Length = 339

Score = 175 (61.6 bits), Expect = 2.6e-24, Sum P(2) = 2.6e-24  
Identities = 52/179 (29%), Positives = 86/179 (48%)

Query: 145 KFRQPNFARKLCIYIWGVVLGIIIPVTVYYSVIEATEGEESL-CYNRQMELGAMISQIAG 203  
K R+P +A C ++W VV + P+ V ++ L Y + A++S  
Sbjct: 141 KLRRPLYAHLACAFLWVVAVAMAPLLVSPQTVQTNHTVVCLQLYREKASHHALVS---- 196

Query: 204 LIGTTFIGFSFLVVLTSYYSFVSHLRK-IRTCTIMEKDLTYSSVKRHLLVIQILLIVCF 262  
+ F F F+ +T Y + LR+ +R +EK L +V+ +V+ I L VCF  
Sbjct: 197 -LAVAFT-FPFITTVCYLLIIRSLRQGLR-----VEKRLTKAVRMIAIVLAIFL-VCF 248

Query: 263 LPYSIFKPIFYVLHQRDN---CQQLNYLIETKNILTCLASARSSTDPIIFLLDKTFKKT 319  
+PY + + + YVLH R + C L I +CL S + DPI++ + + F+  
Sbjct: 249 VPHYVNRSV-YVLHYRSHGASCATQRILALANRITSCLTSLNGALDPIMYFFVAEKFRHA 307

Query: 320 LYNL 323  
L NL  
Sbjct: 308 LCNL 311

Score = 158 (55.6 bits), Expect = 2.6e-24, Sum P(2) = 2.6e-24  
Identities = 38/140 (27%), Positives = 66/140 (47%)

Query: 7 CIQPSMISSMALPIIYILLCIVGVFGNTLSQWIFLTKIGKKTSTHIYLSHLVTANLLVCS 66  
C Q + + +M Y+L I+ + GNTL+ W+F+ T +++L HL A+L  
Sbjct: 23 CGQETPLENMLFASFYLLDFILALVGNTLALWLFIRDHKSGTPANVFLMHLAVADLSCVL 82

Query: 67 AMPFMSIYFLKGFQWEYQSAQCRVVNFLGTLMSHSMFVSLILSWIAISRYATLMQKDS 126  
+P +Y G W + CR+ FL L+M+AS++ L+ I+ R+ ++  
Sbjct: 83 VLPTRLVYHFSGNHWPFGEIACRLTGFLFYLNMYASIIY----FLTCISADRFLAIVHPVK 138

Query: 127 SQETTSCYEKIFYGHLLKKF 146  
S + + Y HL F  
Sbjct: 139 SLKL-----RRPLYAHLACAF 154

13/15

☒ 13

```

>sp|043603|GALS_HUMAN GALANIN RECEPTOR TYPE 2 (GAL2-R) (GALR2).
      Length = 387

Score = 529 (186.2 bits), Expect = 1.4e-51, P = 1.4e-51
Identities = 126/321 (39%), Positives = 175/321 (54%)

Query:   18 NASGCPGCGANASDGPVSPRAVDLVLPLFFAALMLLGLVGNLSLVIYVICRHKPMRTVT 77
          N SGCPG G NAS          +A +VPL FA + L+G VGN+LV+ V+ R      + T
Sbjct:   2 NVSGCPGAG-NASQAGGGGGWHPEAVIVPLLFALIFLVGTVGNTLVLAVLLRGGQAVSTT 60

Query:   78 NFYIANLAATDVTFLCCVPFTALLYPLPGWVLGDFMCKFVNYIQQVSVQATCATLTAMS 137
          N +I NL   D+ F+LCCVPF A +Y L GWV G +CK V+++ +++ A+ TL A+S
Sbjct:   61 NLFILNLGVADLCFILCCVPFQATIYTLDGWVFGSLLCKAVHFLIFLTMHASSFTLAAVS 120

Query:   138 VDRWYVTVFPLRALHRRTPRLALAVSLSIWVGSAAVSAPVLALHRLSP-GPRAYCSEAFP 196
          +DR+   +PL +  RTPR ALA   IW S   S P L+ +R S       C A+
Sbjct:   121 LDRYLAI RYPLHSRELRTPRNALAAIGLIWGLSLLFSGPYLSYRQSQLANLTVCHPAW- 179

Query:   197 SRALERAFALYNLLALYLLPLLATCACYAAMLRHLGRVAVRPAPADSALQQGVLAERAGA 256
          S   RA +   + YLLP+L   YA LR+L R AV P A S       A RA
Sbjct:   180 SAPRRRAMDICTFVFSYLLPVLVLGLTYARTLRYLWR-AVDPVAAGSG-----ARRA-- 230

Query:   257 VRKVSRLVAADVLLFAACWGPIQLFLVLQALGPAGSWHPRSYAAYALKTWAHCMSYSNS 316
          + KV+R++ V LF CW P   ++   G       P + A YAL+ +H +SY+NS
Sbjct:   231 -KRKVTRMILIVAALFCLCWMPHHALILCVWFGQ----FPLTRATYALRILSHLVSYANS 285

Query:   317 ALNPLLYAFLGSHFRQAFRVC 338
          +NP++YA + HFR+ FR +C
Sbjct:   286 CVNPIVYALVSKHFRKGFRTIC 307

```

14 / 15

☒ 14

```
>sp|P12526|MAS_RAT MAS PROTO-ONCOGENE.
      Length = 324

Score = 463 (163.0 bits), Expect = 1.4e-44, P = 1.4e-44
Identities = 111/284 (39%), Positives = 176/284 (61%)

Query:   32 IPV--FLILFIALVGLVGNFVLWLLGFRMRRNAFSVYVLSLAGADF-LFLCFQIINCLV 88
      IP+ ++I+ I+ +G V NG +LW L FRMRRN F+VY+ L+ AD L C I++ +
Sbjct:   31 IPIVHWVIMSISPLGFVENGILLWFLCFRMRNPFTVYITHLSIADISLLFCIFILS-ID 89

Query:   89 YLSNFFCSISINFPSFFTTVMTC--AYLAGLSMLSTVSTERCLSVLWPIWYRCRRPRHLS 146
      Y ++ S S ++ + T +T Y GL +L+ +S ERCLSVL+PIWYRC RP+H S
Sbjct:   90 YALDYELS-SGHYYTIVTLSVTFLEFGYNTGLYLLTAISVERCLSVLYPIWYRCHRPKHQS 148

Query:  147 AVVCVLLWALSLLLSILEGKFCGFLFSDGDS-GWCQTFDFITA--AWLIFLFMVLCGSSL 203
      A VC LLWALS L++ +E C + S C+ A ++L+F ++L S++
Sbjct:  149 AFVCALLWALSCLVTTMEYVMCIDSGEESHQSQDCRAVIIFIAILSFLVFTPLMLVSSTI 208

Query:  204 ALLVRILCGSRGLPLTRLYLTILLTVLVFLCGLPFGIQWFLILWIWKSDVLFCHIHPV 263
      L+V+I + ++LY+ I++T+++FL+ +P ++ L W F ++H +
Sbjct:  209 -LVVKIRKNTWASHSSKLYIVIMVTIIIFLIFAMPMRVLYLLYYEYWST----FGNLHNI 263

Query:  264 SVVLSSLNSSANPIIYFFVGSRKQWRLQQPILKLALQRALQDIAEVDHSEG 315
      S++ S++NSSANP IYFFVGS +K+ R ++ LK+ L RA +D + EG
Sbjct:  264 SLLFSTINSSANPFIYFFVGSSKKK-RFRES-LKVVLTRAFKDEMQRREQ 313
```

15/15

☒ 15

```

>sp|P28222|5H1B_HUMAN 5-HYDROXYTRYPTAMINE 1B RECEPTOR (5-HT-1B) (SEROTONIN
    RECEPTOR) (5-HT-1D-BETA) (S12).
    Length = 390

Score = 190 (66.9 bits), Expect = 4.1e-13, P = 4.1e-13
Identities = 74/288 (25%), Positives = 132/288 (45%)

Query:   7 PCPVGTTAWPALIQLISKTPCMPQAASNTSLGLGDLRVPSSMLYWFLPSSLLAAATLAV 66
          P P G+ W   L S P   +A + +   + +P +L + L +L+ AT
Sbjct:  11 PPPAGSETWVPQANL-SSAPSONCSAKDY-IYQDSISLPWKVLLVMLL--ALITLATTLS 66

Query:   67 SPLLLVTILRNQRLRQEPHYLLPANILLSDLAYILLHMLISS--SSLGGWELGRMACGIL 124
          + ++ T+ R ++L   +YL+ A++ ++DL   +L M IS+ + G W LG++ C
Sbjct:   67 NAFVIATVYRTRKLHTPANYLI-ASLAVTDLLVSILVMPISTMYTVTGRWTLGQVVCDWF 125

Query:   125 TDAVFAACTSTILSFTAIVLHTYLAVIHPLRYLSFMSHGAAWKAVALIWL--VACCFPTF 182
          +   CT++IL   I L Y A+ + Y + +   A   +AL+W+ ++ P F
Sbjct:   126 LSSDITCCTASILHLCVIALDRYWAITDAVEYSAKRTPKRAAVMIALVWVFSISISLPPF 185

Query:   183 LIWLSKWQDAQLEEQGASYILPPSMGTQPGCGLLVIVTYTSILCVLFLCTALIANCFWRI 242
          W+ A+ EE+ + ++   T       ++ T S + + T L+ + RI
Sbjct:   186 F-----WRQAKAEVEVSECVV----NTDH-----ILYTVYSTVGAFYFPTLLLIALLYGRI 231

Query:   243 YAEAKTSGIWGGQYSRARGTLLIHSVLITLYVSTGVVFSLDMVLTRYHHIDS 294
          Y EA+ S I Q +R G L + LIT S G S+ + +R + S
Sbjct:   232 YVEAR-SRILKQTPNRT-GKRLTRAQLIT--DSPGSTSSVTSINSRVPDVPS 279

```

1 / 7 9

SEQUENCE LISTING

<110> HELIX RESEARCH INSTITUTE

<120> Novel G protein-coupled receptors and genes encoding them,  
and their production and use.

<130> H1-113DP2PCT

<140>

<141>

<150> JP 1999-375152

<151> 1999-12-28

<150> JP 2000-101339

<151> 2000-03-31

<150> JP 2000-155978

<151> 2000-05-23

<160> 60

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

2 / 7 9

&lt;211&gt; 368

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 1

Met Ala Asn Ser Thr Gly Leu Asn Ala Ser Glu Val Ala Gly Ser Leu

1 5 10 15

Gly Leu Ile Leu Ala Ala Val Val Glu Val Gly Ala Leu Leu Gly Asn

20 25 30

Gly Ala Leu Leu Val Val Val Leu Arg Thr Pro Gly Leu Arg Asp Ala

35 40 45

Leu Tyr Leu Ala His Leu Cys Val Val Asp Leu Leu Ala Ala Ala Ser

50 55 60

Ile Met Pro Leu Gly Leu Leu Ala Ala Pro Pro Pro Gly Leu Gly Arg

65 70 75 80

Val Arg Leu Gly Pro Ala Pro Cys Arg Ala Ala Arg Phe Leu Ser Ala

85 90 95

Ala Leu Leu Pro Ala Cys Thr Leu Gly Val Ala Ala Leu Gly Leu Ala

100 105 110



3 / 7 9

Arg Tyr Arg Leu Ile Val His Pro Leu Arg Pro Gly Ser Arg Pro Pro

115

120

125

Pro Val Leu Val Leu Thr Ala Val Trp Ala Ala Ala Gly Leu Leu Gly

130

135

140

Ala Leu Ser Leu Leu Gly Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Ala Pro Ala

145

150

155

160

Arg Cys Ser Val Leu Ala Gly Gly Leu Gly Pro Phe Arg Pro Leu Trp

165

170

175

Ala Leu Leu Ala Phe Ala Leu Pro Ala Leu Leu Leu Leu Gly Ala Tyr

180

185

190

Gly Gly Ile Phe Val Val Ala Arg Arg Ala Ala Leu Arg Pro Pro Arg

195

200

205

Pro Ala Arg Gly Ser Arg Leu Arg Ser Asp Ser Leu Asp Ser Arg Leu

210

215

220

Ser Ile Leu Pro Pro Leu Arg Pro Arg Leu Pro Gly Gly Lys Ala Ala

225

230

235

240

Leu Ala Pro Ala Leu Ala Val Gly Gln Phe Ala Ala Cys Trp Leu Pro

245

250

255

4 / 7 9

Tyr Gly Cys Ala Cys Leu Ala Pro Ala Ala Arg Ala Ala Glu Ala Glu

260

265

270

Ala Ala Val Thr Trp Val Ala Tyr Ser Ala Phe Ala Ala His Pro Phe

275

280

285

Leu Tyr Gly Leu Leu Gln Arg Pro Val Arg Leu Ala Leu Gly Arg Leu

290

295

300

Ser Arg Arg Ala Leu Pro Gly Pro Val Arg Ala Cys Thr Pro Gln Ala

305

310

315

320

Trp His Pro Arg Ala Leu Leu Gln Cys Leu Gln Arg Pro Pro Glu Gly

325

330

335

Pro Ala Val Gly Pro Ser Glu Ala Pro Glu Gln Thr Pro Glu Leu Ala

340

345

350

Gly Gly Arg Ser Pro Ala Tyr Gln Gly Pro Pro Glu Ser Ser Leu Ser

355

360

365

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 431

&lt;212&gt; PRT

5 / 7 9

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 2

Met Gln Ala Leu Asn Ile Thr Pro Glu Gln Phe Ser Arg Leu Leu Arg

1 5 10 15

Asp His Asn Leu Thr Arg Glu Gln Phe Ile Ala Leu Tyr Arg Leu Arg

20 25 30

Pro Leu Val Tyr Thr Pro Glu Leu Pro Gly Arg Ala Lys Leu Ala Leu

35 40 45

Val Leu Thr Gly Val Leu Ile Phe Ala Leu Ala Leu Phe Gly Asn Ala

50 55 60

Leu Val Phe Tyr Val Val Thr Arg Ser Lys Ala Met Arg Thr Val Thr

65 70 75 80

Asn Ile Phe Ile Cys Ser Leu Ala Leu Ser Asp Leu Leu Ile Thr Phe

85 90 95

Phe Cys Ile Pro Val Thr Met Leu Gln Asn Ile Ser Asp Asn Trp Leu

100 105 110

Gly Gly Ala Phe Ile Cys Lys Met Val Pro Phe Val Gln Ser Thr Ala

115 120 125

6 / 7 9

Val Val Thr Glu Ile Leu Thr Met Thr Cys Ile Ala Val Glu Arg His

130

135

140

Gln Gly Leu Val His Pro Phe Lys Met Lys Trp Gln Tyr Thr Asn Arg

145

150

155

160

Arg Ala Phe Thr Met Leu Gly Val Val Trp Leu Val Ala Val Ile Val

165

170

175

Gly Ser Pro Met Trp His Val Gln Gln Leu Glu Ile Lys Tyr Asp Phe

180

185

190

Leu Tyr Glu Lys Glu His Ile Cys Cys Leu Glu Glu Trp Thr Ser Pro

195

200

205

Val His Gln Lys Ile Tyr Thr Thr Phe Ile Leu Val Ile Leu Phe Leu

210

215

220

Leu Pro Leu Met Val Met Leu Ile Leu Tyr Ser Lys Ile Gly Tyr Glu

225

230

235

240

Leu Trp Ile Lys Lys Arg Val Gly Asp Gly Ser Val Leu Arg Thr Ile

245

250

255

His Gly Lys Glu Met Ser Lys Ile Ala Arg Lys Lys Lys Arg Ala Val

7 / 7 9

260

265

270

Ile Met Met Val Thr Val Val Ala Leu Phe Ala Val Cys Trp Ala Pro

275

280

285

Phe His Val Val His Met Met Ile Glu Tyr Ser Asn Phe Glu Lys Glu

290

295

300

Tyr Asp Asp Val Thr Ile Lys Met Ile Phe Ala Ile Val Gln Ile Ile

305

310

315

320

Gly Phe Ser Asn Ser Ile Cys Asn Pro Ile Val Tyr Ala Phe Met Asn

325

330

335

Glu Asn Phe Lys Lys Asn Val Leu Ser Ala Val Cys Tyr Cys Ile Val

340

345

350

Asn Lys Thr Phe Ser Pro Ala Gln Arg His Gly Asn Ser Gly Ile Thr

355

360

365

Met Met Arg Lys Lys Ala Lys Phe Ser Leu Arg Glu Asn Pro Val Glu

370

375

380

Glu Thr Lys Gly Glu Ala Phe Ser Asp Gly Asn Ile Glu Val Lys Leu

385

390

395

400

8 / 7 9

Cys Glu Gln Thr Glu Glu Lys Lys Lys Leu Lys Arg His Leu Ala Leu

405

410

415

Phe Arg Ser Glu Leu Ala Glu Asn Ser Pro Leu Asp Ser Gly His

420

425

430

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 337

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 3

Met Gly Asn Asp Ser Val Ser Tyr Glu Tyr Gly Asp Tyr Ser Asp Leu

1

5

10

15

Ser Asp Arg Pro Val Asp Cys Leu Asp Gly Ala Cys Leu Ala Ile Asp

20

25

30

Pro Leu Arg Val Ala Pro Leu Pro Leu Tyr Ala Ala Ile Phe Leu Val

35

40

45

Gly Val Pro Gly Asn Ala Met Val Ala Trp Val Ala Gly Lys Val Ala

50

55

60

Arg Arg Arg Val Gly Ala Thr Trp Leu Leu His Leu Ala Val Ala Asp

9 / 7 9

65                                      70                                      75                                      80

Leu Leu Cys Cys Leu Ser Leu Pro Ile Leu Ala Val Pro Ile Ala Arg

85                                      90                                      95

Gly Gly His Trp Pro Tyr Gly Ala Val Gly Cys Arg Ala Leu Pro Ser

100                                      105                                      110

Ile Ile Leu Leu Thr Met Tyr Ala Ser Val Leu Leu Leu Ala Ala Leu

115                                      120                                      125

Ser Ala Asp Leu Cys Phe Leu Ala Leu Gly Pro Ala Trp Trp Ser Thr

130                                      135                                      140

Val Gln Arg Ala Cys Gly Val Gln Val Ala Cys Gly Ala Ala Trp Thr

145                                      150                                      155                                      160

Leu Ala Leu Leu Leu Thr Val Pro Ser Ala Ile Tyr Arg Arg Leu His

165                                      170                                      175

Gln Glu His Phe Pro Ala Arg Leu Gln Cys Val Val Asp Tyr Gly Gly

180                                      185                                      190

Ser Ser Ser Thr Glu Asn Ala Val Thr Ala Ile Arg Phe Leu Phe Gly

195                                      200                                      205

10/79

Phe Leu Gly Pro Leu Val Ala Val Ala Ser Cys His Ser Ala Leu Leu

210

215

220

Cys Trp Ala Ala Arg Arg Cys Arg Pro Leu Gly Thr Ala Ile Val Val

225

230

235

240

Gly Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr His Leu Leu Gly Leu Val Leu

245

250

255

Thr Val Ala Ala Pro Asn Ser Ala Leu Leu Ala Arg Ala Leu Arg Ala

260

265

270

Glu Pro Leu Ile Val Gly Leu Ala Leu Ala His Ser Cys Leu Asn Pro

275

280

285

Met Leu Phe Leu Tyr Phe Gly Arg Ala Gln Leu Arg Arg Ser Leu Pro

290

295

300

Ala Ala Cys His Trp Ala Leu Arg Glu Ser Gln Gly Gln Asp Glu Ser

305

310

315

320

Val Asp Ser Lys Lys Ser Thr Ser His Asp Leu Val Ser Glu Met Glu

325

330

335

Val



11 / 79

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 372

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 4

Met Leu Ala Asn Ser Ser Ser Thr Asn Ser Ser Val Leu Pro Cys Pro

1 5 10 15

Asp Tyr Arg Pro Thr His Arg Leu His Leu Val Val Tyr Ser Leu Val

20 25 30

Leu Ala Ala Gly Leu Pro Leu Asn Ala Leu Ala Leu Trp Val Phe Leu

35 40 45

Arg Ala Leu Arg Val His Ser Val Val Ser Val Tyr Met Cys Asn Leu

50 55 60

Ala Ala Ser Asp Leu Leu Phe Thr Leu Ser Leu Pro Val Arg Leu Ser

65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Leu His His Trp Pro Phe Pro Asp Leu Leu Cys Gln Thr

85 90 95

1 2 / 7 9

Thr Gly Ala Ile Phe Gln Met Asn Met Tyr Gly Ser Cys Ile Phe Leu

100

105

110

Met Leu Ile Asn Val Asp Arg Tyr Ala Ala Ile Val His Pro Leu Arg

115

120

125

Leu Arg His Leu Arg Arg Pro Arg Val Ala Arg Leu Leu Cys Leu Gly

130

135

140

Val Trp Ala Leu Ile Leu Val Phe Ala Val Pro Ala Ala Arg Val His

145

150

155

160

Arg Pro Ser Arg Cys Arg Tyr Arg Asp Leu Glu Val Arg Leu Cys Phe

165

170

175

Glu Ser Phe Ser Asp Glu Leu Trp Lys Gly Arg Leu Leu Pro Leu Val

180

185

190

Leu Leu Ala Glu Ala Leu Gly Phe Leu Leu Pro Leu Ala Ala Val Val

195

200

205

Tyr Ser Ser Gly Arg Val Phe Trp Thr Leu Ala Arg Pro Asp Ala Thr

210

215

220

Gln Ser Gln Arg Arg Arg Lys Thr Val Arg Leu Leu Leu Ala Asn Leu

225

230

235

240

1 3 / 7 9

Val Ile Phe Leu Leu Cys Phe Val Pro Tyr Asn Ser Thr Leu Ala Val

245

250

255

Tyr Gly Leu Leu Arg Ser Lys Leu Val Ala Ala Ser Val Pro Ala Arg

260

265

270

Asp Arg Val Arg Gly Val Leu Met Val Met Val Leu Leu Ala Gly Ala

275

280

285

Asn Cys Val Leu Asp Pro Leu Val Tyr Tyr Phe Ser Ala Glu Gly Phe

290

295

300

Arg Asn Thr Leu Arg Gly Leu Gly Thr Pro His Arg Ala Arg Thr Ser

305

310

315

320

Ala Thr Asn Gly Thr Arg Ala Ala Leu Ala Gln Ser Glu Arg Ser Ala

325

330

335

Val Thr Thr Asp Ala Thr Arg Pro Asp Ala Ala Ser Gln Gly Leu Leu

340

345

350

Arg Pro Ser Asp Ser His Ser Leu Ser Ser Phe Thr Gln Cys Pro Gln

355

360

365

Asp Ser Ala Leu

1 4 / 7 9

370

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 609

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 5

Met Ser Asp Glu Arg Arg Leu Pro Gly Ser Ala Val Gly Trp Leu Val

1

5

10

15

Cys Gly Gly Leu Ser Leu Leu Ala Asn Ala Trp Gly Ile Leu Ser Val

20

25

30

Gly Ala Lys Gln Lys Lys Trp Lys Pro Leu Glu Phe Leu Leu Cys Thr

35

40

45

Leu Ala Ala Thr His Met Leu Asn Val Ala Val Pro Ile Ala Thr Tyr

50

55

.

60

Ser Val Val Gln Leu Arg Arg Gln Arg Pro Asp Phe Glu Trp Asn Glu

65

70

75

80

Gly Leu Cys Lys Val Phe Val Ser Thr Phe Tyr Thr Leu Thr Leu Ala

85

90

95



15 / 79

Thr Cys Phe Ser Val Thr Ser Leu Ser Tyr His Arg Met Trp Met Val

100

105

110

Cys Trp Pro Val Asn Tyr Arg Leu Ser Asn Ala Lys Lys Gln Ala Val

115

120

125

His Thr Val Met Gly Ile Trp Met Val Ser Phe Ile Leu Ser Ala Leu

130

135

140

Pro Ala Val Gly Trp His Asp Thr Ser Glu Arg Phe Tyr Thr His Gly

145

150

155

160

Cys Arg Phe Ile Val Ala Glu Ile Gly Leu Gly Phe Gly Val Cys Phe

165

170

175

Leu Leu Leu Val Gly Gly Ser Val Ala Met Gly Val Ile Cys Thr Ala

180

185

190

Ile Ala Leu Phe Gln Thr Leu Ala Val Gln Val Gly Arg Gln Ala Asp

195

200

205

His Arg Ala Phe Thr Val Pro Thr Ile Val Val Glu Asp Ala Gln Gly

210

215

220

Lys Arg Arg Ser Ser Ile Asp Gly Ser Glu Pro Ala Lys Thr Ser Leu

1 6 / 7 9

225                      230                      235                      240

Gln Thr Thr Gly Leu Val Thr Thr Ile Val Phe Ile Tyr Asp Cys Leu

245                      250                      255

Met Gly Phe Pro Val Leu Val Val Ser Phe Ser Ser Leu Arg Ala Asp

260                      265                      270

Ala Ser Ala Pro Trp Met Ala Leu Cys Val Leu Trp Cys Ser Val Ala

275                      280                      285

Gln Ala Leu Leu Leu Pro Val Phe Leu Trp Ala Cys Asp Arg Tyr Arg

290                      295                      300

Ala Asp Leu Lys Ala Val Arg Glu Lys Cys Met Ala Leu Met Ala Asn

305                      310                      315                      320

Asp Glu Glu Ser Asp Asp Glu Thr Ser Leu Glu Gly Gly Ile Ser Pro

325                      330                      335

Asp Leu Val Leu Glu Arg Ser Leu Asp Tyr Gly Tyr Gly Gly Asp Phe

340                      345                      350

Val Ala Leu Asp Arg Met Ala Lys Tyr Glu Ile Ser Ala Leu Glu Gly

355                      360                      365

17 / 79

Gly Leu Pro Gln Leu Tyr Pro Leu Arg Pro Leu Gln Glu Asp Lys Met

370

375

380

Gln Tyr Leu Gln Val Pro Pro Thr Arg Arg Phe Ser His Asp Asp Ala

385

390

395

400

Asp Val Trp Ala Ala Val Pro Leu Pro Ala Phe Leu Pro Arg Trp Gly

405

410

415

Ser Gly Glu Asp Leu Ala Ala Leu Ala His Leu Val Leu Pro Ala Gly

420

425

430

Pro Glu Arg Arg Arg Ala Ser Leu Leu Ala Phe Ala Glu Asp Ala Pro

435

440

445

Pro Ser Arg Ala Arg Arg Arg Ser Ala Glu Ser Leu Leu Ser Leu Arg

450

455

460

Pro Ser Ala Leu Asp Ser Gly Pro Arg Gly Ala Arg Asp Ser Pro Pro

465

470

475

480

Gly Ser Pro Arg Arg Arg Pro Gly Pro Gly Pro Arg Ser Ala Ser Ala

485

490

495

Ser Leu Leu Pro Asp Ala Phe Ala Leu Thr Ala Phe Glu Cys Glu Pro

500

505

510



18/79

Gln Ala Leu Arg Arg Pro Pro Gly Pro Phe Pro Ala Ala Pro Ala Ala

515

520

525

Pro Asp Gly Ala Asp Pro Gly Glu Ala Pro Thr Pro Pro Ser Ser Ala

530

535

540

Gln Arg Ser Pro Gly Pro Arg Pro Ser Ala His Ser His Ala Gly Ser

545

550

555

560

Leu Arg Pro Gly Leu Ser Ala Ser Trp Gly Glu Pro Gly Gly Leu Arg

565

570

575

Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ser Ser Phe Leu Ser Ser Pro Ser

580

585

590

Glu Ser Ser Gly Tyr Ala Thr Leu His Ser Asp Ser Leu Gly Ser Ala

595

600

605

Ser

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 316

&lt;212&gt; PRT

19 / 79

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 6

Met Met Gly Leu Thr Glu Gly Val Phe Leu Ile Leu Ser Gly Thr Gln

1 5 10 15

Phe Thr Leu Gly Ile Leu Val Asn Cys Phe Ile Glu Leu Val Asn Gly

20 25 30

Ser Ser Trp Phe Lys Thr Lys Arg Met Ser Leu Ser Asp Phe Ile Ile

35 40 45

Thr Thr Leu Ala Leu Leu Arg Ile Ile Leu Leu Cys Ile Ile Leu Thr

50 55 60

Asp Ser Phe Leu Ile Glu Phe Ser Pro Asn Thr His Asp Ser Gly Ile

65 70 75 80

Ile Met Gln Ile Ile Asp Val Ser Trp Thr Phe Thr Asn His Leu Ser

85 90 95

Ile Trp Leu Ala Thr Cys Leu Gly Val Leu Tyr Cys Leu Lys Ile Ala

100 105 110

Ser Phe Ser His Pro Thr Phe Leu Trp Leu Lys Trp Arg Val Ser Arg

115 120 125

20 / 79

Val Met Val Trp Met Leu Leu Gly Ala Leu Leu Leu Ser Cys Gly Ser

130

135

140

Thr Ala Ser Leu Ile Asn Glu Phe Lys Leu Tyr Ser Val Phe Arg Gly

145

150

155

160

Ile Glu Ala Thr Arg Asn Val Thr Glu His Phe Arg Lys Lys Arg Ser

165

170

175

Glu Tyr Tyr Leu Ile His Val Leu Gly Thr Leu Trp Tyr Leu Pro Pro

180

185

190

Leu Ile Val Ser Leu Ala Ser Tyr Ser Leu Leu Ile Phe Ser Leu Gly

195

200

205

Arg His Thr Arg Gln Met Leu Gln Asn Gly Thr Ser Ser Arg Asp Pro

210

215

220

Thr Thr Glu Ala His Lys Arg Ala Ile Arg Ile Ile Leu Ser Phe Phe

225

230

235

240

Phe Leu Phe Leu Leu Tyr Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ala Ser Phe Gly

245

250

255

Asn Phe Leu Pro Lys Thr Lys Met Ala Lys Met Ile Gly Glu Val Met

2 1 / 7 9

260

265

270

Thr Met Phe Tyr Pro Ala Gly His Ser Phe Ile Leu Ile Leu Gly Asn

275

280

285

Ser Lys Leu Lys Gln Thr Phe Val Val Met Leu Arg Cys Glu Ser Gly

290

295

300

His Leu Lys Pro Gly Ser Lys Gly Pro Ile Phe Ser

305

310

315

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 322

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 7

Met Asp Pro Thr Ile Ser Thr Leu Asp Thr Glu Leu Thr Pro Ile Asn

1

5

10

15

Gly Thr Glu Glu Thr Leu Cys Tyr Lys Gln Thr Leu Ser Leu Thr Val

20

25

30

Leu Thr Cys Ile Val Ser Leu Val Gly Leu Thr Gly Asn Ala Val Val

35

40

45

22/79

Leu Trp Leu Leu Gly Cys Arg Met Arg Arg Asn Ala Phe Ser Ile Tyr  
50 55 60

Ile Leu Asn Leu Ala Ala Ala Asp Phe Leu Phe Leu Ser Gly Arg Leu  
65 70 75 80

Ile Tyr Ser Leu Leu Ser Phe Ile Ser Ile Pro His Thr Ile Ser Lys  
85 90 95

Ile Leu Tyr Pro Val Met Met Phe Ser Tyr Phe Ala Gly Leu Ser Phe  
100 105 110

Leu Ser Ala Val Ser Thr Glu Arg Cys Leu Ser Val Leu Trp Pro Ile  
115 120 125

Trp Tyr Arg Cys His Arg Pro Thr His Leu Ser Ala Val Val Cys Val  
130 135 140

Leu Leu Trp Ala Leu Ser Leu Leu Arg Ser Ile Leu Glu Trp Met Leu  
145 150 155 160

Cys Gly Phe Leu Phe Ser Gly Ala Asp Ser Ala Trp Cys Gln Thr Ser  
165 170 175

Asp Phe Ile Thr Val Ala Trp Leu Ile Phe Leu Cys Val Val Leu Cys

23/79

180

185

190

Gly Ser Ser Leu Val Leu Leu Ile Arg Ile Leu Cys Gly Ser Arg Lys

195

200

205

Ile Pro Leu Thr Arg Leu Tyr Val Thr Ile Leu Leu Thr Val Leu Val

210

215

220

Phe Leu Leu Cys Gly Leu Pro Phe Gly Ile Gln Phe Phe Leu Phe Leu

225

230

235

240

Trp Ile His Val Asp Arg Glu Val Leu Phe Cys His Val His Leu Val

245

250

255

Ser Ile Phe Leu Ser Ala Leu Asn Ser Ser Ala Asn Pro Ile Ile Tyr

260

265

270

Phe Phe Val Gly Ser Phe Arg Gln Arg Gln Asn Arg Gln Asn Leu Lys

275

280

285

Leu Val Leu Gln Arg Ala Leu Gln Asp Ala Ser Glu Val Asp Glu Gly

290

295

300

Gly Gly Gln Leu Pro Glu Glu Ile Leu Glu Leu Ser Gly Ser Arg Leu

305

310

315

320

24 / 79

Glu Gln

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 353

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 8

Met Val Gly Asp Thr Leu Lys Leu Leu Ser Pro Leu Met Thr Arg Tyr

1

5

10

15

Phe Phe Leu Leu Phe Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Asp Leu Asn Glu Asn

20

25

30

Gln His Pro Leu Asp Phe Asp Glu Met Ala Phe Gly Lys Val Lys Ser

35

40

45

Gly Ile Ser Phe Leu Ile Gln Thr Gly Val Gly Ile Leu Gly Asn Ser

50

55

60

Phe Leu Leu Cys Phe Tyr Asn Leu Ile Leu Phe Thr Gly His Lys Leu

65

70

75

80

Arg Pro Thr Asp Leu Ile Leu Ser Gln Leu Ala Leu Ala Asn Ser Met

25 / 79

85

90

95

Val Leu Phe Phe Lys Gly Ile Pro Gln Thr Met Ala Ala Phe Gly Leu

100

105

110

Lys Tyr Leu Leu Asn Asp Thr Gly Cys Lys Phe Val Phe Tyr Tyr His

115

120

125

Arg Val Gly Thr Arg Val Ser Leu Ser Thr Ile Cys Leu Leu Asn Gly

130

135

140

Phe Gln Ala Ile Lys Leu Asn Pro Ser Ile Cys Arg Trp Met Glu Ile

145

150

155

160

Lys Ile Arg Ser Pro Arg Phe Ile Asp Phe Cys Cys Leu Leu Cys Trp

165

170

175

Ala Pro His Val Leu Met Asn Ala Ser Val Leu Leu Leu Val Asn Gly

180

185

190

Pro Leu Asn Ser Lys Asn Ser Ser Ala Lys Asn Asn Tyr Gly Tyr Cys

195

200

205

Ser Tyr Lys Ala Ser Lys Arg Phe Ser Ser Leu His Ala Val Leu Tyr

210

215

220



26 / 79

Phe Ser Pro Asp Phe Met Ser Leu Gly Phe Met Val Trp Ala Ser Gly

225 230 235 240

Ser Met Val Phe Phe Leu Tyr Arg His Lys Gln Gln Val Gln His Asn

245 250 255

His Ser Asn Arg Leu Ser Cys Arg Pro Ser Gln Glu Ala Arg Ala Thr

260 265 270

His Thr Ile Met Val Leu Val Ser Ser Phe Phe Val Phe Tyr Ser Val

275 280 285

His Ser Phe Leu Thr Ile Trp Thr Thr Val Val Ala Asn Pro Gly Gln

290 295 300

Trp Ile Val Thr Asn Ser Val Leu Val Ala Ser Cys Phe Pro Ala Arg

305 310 315 320

Ser Pro Phe Val Leu Ile Met Ser Asp Thr His Ile Ser Gln Phe Cys

325 330 335

Phe Ala Cys Arg Thr Arg Lys Thr Leu Phe Pro Asn Leu Val Val Met

340 345 350

Pro

27 / 79

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 1107

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 9

atggccaact ccacagggt gaacgcctca gaagtcgcag gctcgttggg gttgatcctg 60  
gcagctgtcg tggaggtggg ggcaactgctg ggcaacggcg cgctgctggt cgtggtgctg 120  
cgcacgccgg gactgcgcga cgcgctctac ctggcgcacc tgtgcgtcgt ggacctgctg 180  
gcgccgcct ccatcatgcc gctgggcctg ctggccgcac cgccgcccgg gctggggcgc 240  
gtgcgcctgg gccccgcgc atgccgcgc gctcgttcc tctccgcgc tctgctgccg 300  
gcctgcacgc tcggggtggc cgcacttggc ctggcacgct accgcctcat cgtgcacccg 360  
ctgcggccag gctcgcggcc gccgcctgtg ctctgtctca ccgccgtgtg ggccgcggcg 420  
ggactgctgg gcgcgtctc cctgctcggc ccgccgccg caccgcccc tgctcctgct 480  
cgctgctcgg tctggttgg ggccctcggg cccttcggc cgctctgggc cctgctggcc 540  
ttcgcgtgc ccgcctcct gctgctcggc gcctacggcg gcatcttcgt ggtggcgct 600  
cgcgtgccc tgaggcccc accgccggcg cgcgggtccc gactccgctc ggactctctg 660  
gatagccgcc tttccatctt gccgcgctc cgccctcgcc tgccggggg caaggcgcc 720  
ctggccccag cgtggccgt gggccaattt gcagcctgct ggtgcctta tggctgcgcg 780  
tgccctggcg ccgcagcgc ggccgcggaa gccgaagcg ctgtcacctg ggtgcctac 840  
tcggccttc cggtcaccc ctctctgtac gggtgctgc agcgcctgt gcgcttggea 900  
ctgggcgcgc tctctgcgc tgcaactgct ggacctgtgc gggcctgcac tccgcaagcc 960  
tggcaccgc gggcactctt gcaatgcctc cagagacccc cagagggcc tgccgtaggc 1020  
ctttctgagg ctccagaaca gacccccgag ttggcaggag ggcggagccc cgcataccag 1080

28 / 79

gggccacctg agagttctct ctcctga

1107

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 1296

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 10

atgcaggcgc ttaacattac cccggagcag ttctctcggc tgctgcggga ccacaacctg 60  
acgcgggagc agttcatcgc tctgtaccgg ctgcgaccgc tcgtctacac cccagagctg 120  
ccgggacgcg ccaagctggc cctcgtgctc accggcgtgc tcattctcgc cctggcgtc 180  
tttgcaatg ctctggtgtt ctacgtggtg accgcagca aggccatgcg caccgtcacc 240  
aacatcttta tctgtctcctt ggcgctcagt gacctgctca tcacctctt ctgcattccc 300  
gtcaccatgc tccagaacat ttccgacaac tggctggggg gtgctttcat ttgcaagatg 360  
gtgccatttg tccagtctac cgctgttggt acagaaatcc tcactatgac ctgcattgct 420  
gtggaaaggc accagggact tgtgcatcct tttaaaatga agtggcaata caccaaccga 480  
agggttttca caatgctagg tgtggtctgg ctggtggcag tcatcgtagg atcaccatg 540  
tggcacgtgc acaaacttga gatcaaatat gacttcctat atgaaaagga acacatctgc 600  
tgcttagaag agtggaccag cctgtgcac cagaagatct acaccacctt catccttgct 660  
atcctcttcc tctgcctct tatggtgatg cttattctgt acagtaaaat tggttatgaa 720  
ctttggataa agaaaagagt tgggatggt tcagtgttc gaactattca tggaaaagaa 780  
atgtccaaaa tagccaggaa gaagaaacga gctgtcatta tgatggtgac agtgggtgct 840  
ctctttgctg tgtgtgggc accattccat gttgtccata tgatgattga atacagtaat 900  
tttggaaagg aatatgatga tgtcacaatc aagatgattt ttgctatcgt gcaaattatt 960  
ggattttcca actccatctg taatcccatt gtctatgcat ttatgaatga aaacttcaaa 1020

29 / 79

aaaaatgttt tgtctgcagt ttgttattgc atagtaaata aaacctctc tccagcacia 1080  
aggcatggaa attcaggaat tacaatgatg cggaagaaag caaagtttcc cctcagagag 1140  
aatccagtgg aggaaccaa aggagaagca ttcagtgatg gcaacattga agtcaaattg 1200  
tgtgaacaga cagaggagaa gaaaaagctc aaacgacatc ttgctctctt taggtctgaa 1260  
ctggctgaga attctccttt agacagtggg cattaa 1296

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 1014

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 11

atggggaacg attctgtcag ctacagtat ggggattaca ggcacctctc ggaccgccct 60  
gtggactgcc tggatggcgc ctgcctggcc atcgaccgcg tgcgcgtggc cccgctccca 120  
ctgtatgccg ccattctcct ggtgggggtg cggggcaatg ccatgggtgc ctgggtggct 180  
gggaaggtgg cccgccggag ggtgggtgcc acctggttgc tccacctggc cgtggcggat 240  
ttgtgtgtct gtttgtctct gccatcctg gcagtgcaca ttgccgtgg aggccactgg 300  
ccgtatgggt cagtgggctg tcgggcgctg cctccatca tctgtctgac catgtatgcc 360  
agcgtcctgc tcttggcagc tctcagtgc gacctctgt tcttggctct cgggcctgcc 420  
tggtgggtcta cggttcagcg ggcgtgcggg gtgcagggtg cctgtggggc agcctggaca 480  
ctggccttgc tgtcacctg gccctccgcc atctaccgcc ggctgcacca ggagcacttc 540  
ccagcccggc tgcagtgtgt ggtggactac ggcggctcct ccagcaccga gaatgcggtg 600  
actgccatcc ggtttctttt tggttctctg gggcccctgg tggccgtggc cagctgccac 660  
agtgcctcc tgtgtgggc agcccagcg tgcggccgc tgggcacagc catttgtgtg 720  
gggttttttg tctgtgggc accctaccac ctgtggggc tgggtgtcac tgtggcggcc 780

30/79

ccgaactccg cactcctggc cagggccctg cgggctgaac ccctcatcgt gggccttgcc 840  
ctcgtcaca gctgcctcaa tcccatgctc ttctgtatt ttgggagggc tcaactccgc 900  
cggtcactgc cagctgcctg tcaactgggc ctgaggaggt cccagggccca ggacgaaagt 960  
gtggacagca agaaatccac cagccatgac ctggtctcgg agatggaggt gtag 1014

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 1119

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 12

atgttagcca acagctctc aaccaacagt tctgttctcc cgtgtcctga ctaccgacct 60  
accacccgcc tgcacttggt ggtctacagc ttggtgctgg ctgccgggct cccctcaac 120  
gcgctagccc tctgggtctt cctgcgcgcg ctgcgcgtgc actcgggtgt gagcgtgtac 180  
atgtgtaacc tggeggccag cgacctgctc ttaccctct cgtgcccgt tctctctcc 240  
tactacgcac tgcaccactg gcccttcccc gacctcctgt gccagacgac gggcgccatc 300  
ttccagatga acatgtacgg cagctgcac ttctgatgc tcatcaacgt ggaccgtac 360  
gccgccatcg tgcaccgct gcgactgcgc cacctgcggc ggccccgct ggcgcggtg 420  
ctctgcctgg gcgtgtgggc gctcactctg gtgtttgtg tgcccgccgc ccgctgcac 480  
aggccctcgc gttgccgcta ccgggacctc gaggtgcgcc tatgcttga gagcttcagc 540  
gacgagctgt ggaaaggcag gctgctgcc ctcgtgctgc tggccgaggc gctgggcttc 600  
ctgctgcccc tggeggcggt ggtctactcg tcgggccgag tcttctggac gctggcgcg 660  
cccagacca cgcagagcca gcggcgcgag aagaccgtgc gcctcctgct ggctaacctc 720  
gtcatcttcc tgctgtgctt cgtgccctac aacagcacgc tggcggctta cgggctgctg 780  
cggagcaagc tgggtggcggc cagcgtgcct gcccgcgatc gcgtgcgcgg ggtgctgatg 840

3 1 / 7 9

gtgatggtgc tgctggccgg cgccaactgc gtgctggacc cgctggtgta ctacttttagc 900  
gccgagggct tccgcaacac cctgcgcggc ctgggcactc cgcaccgggc caggacctcg 960  
gccaccaacg ggacgcgggc ggcgctcgcg caatccgaaa ggtccgccgt caccaccgac 1020  
gccaccaggc cggatgccgc cagtcagggg ctgctccgac cctccgactc ccactctctg 1080  
tcttccttca cacagtgtcc ccaggattcc gccctctga 1119

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 1830

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 13

atgagtgatg agcggcggct gcctggcagt gcagtgggct ggctggtatg tgggggcctc 60  
tccctgctgg ccaatgcctg gggcatcctc agcgttggcg ccaagcagaa gaagtggaag 120  
cccttgaggt tctgctgtg tacgctcgcg gccaccaca tgctaaatgt ggccgtgcc 180  
atgccacct actccgtggt gcagctcgcg cggcagcgcc ccgacttcga gtggaatgag 240  
ggtctctgca aggtcttcgt gtccacctc tacacctca cctggccac ctgtttctct 300  
gtcacctccc tctctacca ccgcatgtgg atggtctgct ggctgtcaa ctaccgctg 360  
agcaatgcca agaagcagc ggtgcacaca gtcattggta tctggatggt gtccttcac 420  
ctgtcggccc tgctgccgt tggctggcac gacaccagc agcgttcta caccatggc 480  
tgccgttca tcgtggctga gatggcctg ggctttggcg tctgttcct gctgctggtg 540  
ggcggcagcg tggccatggg cgtgatctgc acagccatcg cctcttcca gacgtggcc 600  
gtgcaggtgg ggcgccagc cgaccaccg gccttcaccg tgcccacat cgtggtggag 660  
gacgcgcagg gcaagcggcg ctctccatc gatggctcgg agcccgcaa aacctctctg 720  
cagaccagc ggctcgtgac caccatagtc ttcattacg actgcctcat gggttcct 780

3 2 / 7 9

gtgctggtgg tgagcttcag cagcctgcgg gccgacgcct cagcgccctg gatggcactc 840  
 tgcgtgctgt ggtgctccgt ggcccaggcc ctgctgctgc ctgtgttccct ctgggcctgc 900  
 gaccgctacc gggtgacct caaagctgtc cgggagaagt gcatggccct catggccaac 960  
 gacgaggagt cagacgatga gaccagcctg gaaggtggca tctccccgga cctggtgttg 1020  
 gagcgctccc tggactatgg ctatggaggt gatatttgtgg ccctagatag gatggccaag 1080  
 tatgagatct ccgccctgga ggggggcctg cccagctct acccactgcg gcccttgacg 1140  
 gaggacaaga tgcaatacct gcaggtcccg cccacgcggc gcttctcca cgacgatgcg 1200  
 gacgtgtggg ccgccgtccc gctgcccgcc ttctgcccgc gctggggctc cggcgaggac 1260  
 ctggccgccc tggcgacct ggtgctgcct gccgggcccg agcggcgccg cgccagcctc 1320  
 ctggccttcg cggaggacgc accaccgtcc cgcgcgcgc gccgctcggc cgagagcctg 1380  
 ctgtcgtgc gccctcggc cctggatagc ggcccgcggg gagcccgga ctgcccccc 1440  
 ggcagccgc gccgcgccc cgggcccggc cccgctccg cctcgccctc gctgctgcc 1500  
 gacgccttcg cctgaccgc cttcgagtgc gagccacagg cctgcgcgc ccgcccggg 1560  
 ccttccccg ctgcgccgc cgcgccgac ggcgagatc ccggagaggc cccgacgccc 1620  
 ccaagcagcg ccagcggag ccagggcca cgccctctg cgcactcgca cgccggtct 1680  
 ctgcgccccg gcctgagcg gtcgtggggc gagccgggg ggctgcgcgc ggcgggcggc 1740  
 ggcggcagca ccagcagctt cctgagttcc cctccgagt cctcgggcta cgccacgctg 1800  
 cactcggact cgctgggctc cgcgtcctag 1830

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 951

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 14

3 3 / 7 9

atgatgggac tcaccgagg ggtgttcctg attctgtctg gcactcagtt cacactggga 60  
attctggtea attgtttcat tgagttggtc aatggtagca gctggttcaa gaccaagaga 120  
atgtctttgt ctgacttcat catcaccacc ctggcactct tgaggatcat tctgtctgtg 180  
attatcttga ctgatagttt tttaatagaa ttctctccca acacacatga ttcagggata 240  
ataatgcaaa ttattgatgt ttcttggaaca ttacaaaacc atctgagcat ttggcttgcc 300  
acctgtcttg gtgtcctcta ctgcctgaaa atcgccagtt tctctcacc caccattcctc 360  
tggtcaagt ggagagttc tagggtgatg gtatggatgc tgttgggtgc actgctctta 420  
tcctgtggta gtaccgcac tctgatcaat gagtttaagc tctattctgt ctttagggga 480  
attgaggcca ccaggaatgt gactgaacac ttcagaaaga agaggagtga gtattatctg 540  
atccatgttc ttgggactct gtggtacctg cctcccttaa ttgtgtccct ggctcctac 600  
tctttgtca tcttctccct ggggaggcac acacggcaga tgctgcaaaa tgggacaagc 660  
tccagagatc caaccactga ggcccacaag agggccatca gaatcatcct ttccttcttc 720  
tttctcttct tactttactt tcttgccttc ttaattgcat catttggtaa tttcctacca 780  
aaaaccaaga tggctaagat gattggcgaa gtaatgacaa tgttttatcc tgctggccac 840  
tcatttatcc tcattctggg gaacagtaag ctgaagcaga catttgtagt gatgctccgg 900  
tgtgagtctg gtcactgaa gcctggatcc aagggaccca ttttctctta g 951

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 1116

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 15

atggatccaa ccactcaac cttggacaca gaactgacac caatcaacgg aactgaggag 60  
actctttgct acaagcagac cttgagctc acggtgctga cgtgcatcgt ttcccttgct 120



3 4 / 7 9

```

gggctgacag gaaacgcagt tgtgctctgg ctctgggct gccgcctgag caggaaagcc 180
ttctccatct acatctcaa cttggccgca gcagacttcc tcttctcag cgccgcctt 240
atatattccc tgtaagctt catcagtatc cccatacca tctctaaaat cctctatcct 300
gtgatgatgt tttctactt tgcaggcctg agctttctga gtgccgtgag caccgagcgc 360
tgctgtccg tctgtggcc catctggtag cgctgccacc gcccacaca cctgtcagcg 420
gtggtgtgtg tctgtcttg ggccctgtcc ctgtgcgga gcatcctgga gtggatgtta 480
tgtggcttcc tgttcagtgg tgctgattct gcttgggtgc aaacatcaga tttcatcaca 540
gtcgcgtggc tgattttttt atgtgtggtt ctctgtgggt ccagcctagt cctgtctgac 600
aggattctct gtggatcccg gaagataccg ctgaccaggc tgtacgtgac catcctgtc 660
acagtactgg tcttctcct ctgtggcctg ccctttggca ttcagttttt cctattttta 720
tggatccacg tggacaggga agtcttattt tgtcatgttc atctagtctc tattttcctg 780
tccgtcttta acagcagtgc caaccccatc atttacttct tegtgggctc ctttaggcag 840
cgtcaaaata ggcagaacct gaagctggtt ctccagaggg ctctgcagga cgctctgag 900
gtggatgaag gtggagggca gcttctgag gaaatcctgg agctgtcggg aagcagattg 960
gagcagtgag gaagagcctc tgcctgtca gacaggactt tgagagcaac actgccctgc 1020
cacccttgac aattatatgc gttttctta gccttctgcc tcagaaatgt ctcaagtgtt 1080
cctcaaggtc ttcaaataga tgtttatcta acctga 1116

```

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 1062

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 16

```

atggttgag acacattaaa acttctgtct ccactgatga caagatactt ctttctgctt 60

```

3 5 / 7 9

ttttattcta ctgattcttc agacctcaat gaaaatcaac atcccctaga ttttgatgaa 120  
atggcttttg gaaaagtaaa atcagggtt agcttcctca ttcagactgg agttgggatc 180  
ctgggaaatt cttttctcct ttgtttttat aacttaattt tgttcaactg acacaagctg 240  
agacceacgg acttgattct cagccaactg gccttggtta actccatggt cttttctttt 300  
aaagggatac ctcagacaat ggcagctttt ggattgaaat atttgctgaa tgacactgga 360  
tgtaagtttg tcttttatta tcacagggtg ggcacaagag tttccctcag caccatctgc 420  
cttctcaatg gattccaagc cattaagctc aacccagta tatgcaggtg gatggagatc 480  
aagattagat cccaaggtt tattgacttc tgttgtctcc tctgctgggc ccccatgtc 540  
ttgatgaatg catctgttct tctattagt aatggccac tgaatagcaa aaacagtagt 600  
gcaaaaaaca attatggata ctgttcttac aaagcatcaa agagatttag ctcattacat 660  
gcagtcttat atttttccc tgattttatg agtttgggt tcatggtctg ggccagtggc 720  
tccatggtct tcttctcta cagacacaag cagcaagtc aacacaatca cagcaacaga 780  
ctctctgca gacctccca ggaagccaga gccacacaca ccatcatggt cctggtgagc 840  
tccttttttg ttttctattc agtccatagt tttctgacaa tttggacaac ttagttgca 900  
aaccaggcc agtgatagt gaccaactct gtgttggtcg cctcatgtt cccagcacgc 960  
agcccttttg tctcatcat gagtatact catatctctc agttctgtt tgcctgcagg 1020  
acaaggaaaa cactcttcc taatctggt gtcatgcat ga 1062

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence:an artificially

3 6 / 7 9

synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 17

atggccaact ccacagggt gaacgcct

28

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 18

tcaggagaga gaactctcag gtggcccc

28

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially

37 / 79

synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 19

atgcagggcgc ttaacattac cccggagc

28

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 20

ttaatgccca ctgtctaaag gagaattc

28

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially

38/79

synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 21

atggggaacg attctgtcag ctacgagt

28

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 22

ctacacctcc atctccgaga ccaggtca

28

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially

39 / 79

synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 23

atgttagcca acagctcctc aaccaaca

28

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 24

tcagagggcg gaatcctggg gacactgt

28

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially

40 / 79

synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 25

atgagtgatg agcggcggct gcctggcag

29

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 26

ctaggacgcg gagcccagcg agtccgag

28

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially

4 1 / 7 9

synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 27

atgatgggac tcaccgaggg ggtgttcc

28

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 28

ctaagagaaa atgggtccct tggatccag

29

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially



4 2 / 7 9

synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 29

atggatccaa ccattctcaac cttggacac

29

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 30

tcaggtaga taaacatcta tttgaagac

29

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 27

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially

4 3 / 7 9

synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 31

atggttggag acacattaaa acttctg

27

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 32

tcatggcatg acaaccagat taggaaag

28

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 358

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 33

Met Ser Val Cys Tyr Arg Pro Pro Gly Asn Glu Thr Leu Leu Ser Trp

44/79

1	5	10	15
Lys Thr Ser Arg Ala Thr Gly Thr Ala Phe Leu Leu Leu Ala Ala Leu			
	20	25	30
Leu Gly Leu Pro Gly Asn Gly Phe Val Val Trp Ser Leu Ala Gly Trp			
	35	40	45
Arg Pro Ala Arg Gly Arg Pro Leu Ala Ala Thr Leu Val Leu His Leu			
	50	55	60
Ala Leu Ala Asp Gly Ala Val Leu Leu Leu Thr Pro Leu Phe Val Ala			
65	70	75	80
Phe Leu Thr Arg Gln Ala Trp Pro Leu Gly Gln Ala Gly Cys Lys Ala			
	85	90	95
Val Tyr Tyr Val Cys Ala Leu Ser Met Tyr Ala Ser Val Leu Leu Thr			
	100	105	110
Gly Leu Leu Ser Leu Gln Arg Cys Leu Ala Val Thr Arg Pro Phe Leu			
	115	120	125
Ala Pro Arg Leu Arg Ser Pro Ala Leu Ala Arg Arg Leu Leu Leu Ala			
	130	135	140

4 5 / 7 9

Val Trp Leu Ala Ala Leu Leu Leu Ala Val Pro Ala Ala Val Tyr Arg

145

150

155

160

His Leu Trp Arg Asp Arg Val Cys Gln Leu Cys His Pro Ser Pro Val

165

170

175

His Ala Ala Ala His Leu Ser Leu Glu Thr Leu Thr Ala Phe Val Leu

180

185

190

Pro Phe Gly Leu Met Leu Gly Cys Tyr Ser Val Thr Leu Ala Arg Leu

195

200

205

Arg Gly Ala Arg Trp Gly Ser Gly Arg His Gly Ala Arg Val Gly Arg

210

215

220

Leu Val Ser Ala Ile Val Leu Ala Phe Gly Leu Leu Trp Ala Pro Tyr

225

230

235

240

His Ala Val Asn Leu Leu Gln Ala Val Ala Ala Leu Ala Pro Pro Glu

245

250

255

Gly Ala Leu Ala Lys Leu Gly Gly Ala Gly Gln Ala Ala Arg Ala Gly

260

265

270

Thr Thr Ala Leu Ala Phe Phe Ser Ser Ser Val Asn Pro Val Leu Tyr

275

280

285

46 / 79

Val Phe Thr Ala Gly Asp Leu Leu Pro Arg Ala Gly Pro Arg Phe Leu  
290 295 300

Thr Arg Leu Phe Glu Gly Ser Gly Glu Ala Arg Gly Gly Gly Arg Ser  
305 310 315 320

Arg Glu Gly Thr Met Glu Leu Arg Thr Thr Pro Gln Leu Lys Val Val  
325 330 335

Gly Gln Gly Arg Gly Asn Gly Asp Pro Gly Gly Gly Met Glu Lys Asp  
340 345 350

Gly Pro Glu Trp Asp Leu  
355

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 415

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 34

Met Ser Gly Met Glu Lys Leu Gln Asn Ala Ser Trp Ile Tyr Gln Gln  
1 5 10 15

47/79

Lys Leu Glu Asp Pro Phe Gln Lys His Leu Asn Ser Thr Glu Glu Tyr

20

25

30

Leu Ala Phe Leu Cys Gly Pro Arg Arg Ser His Phe Phe Leu Pro Val

35

40

45

Ser Val Val Tyr Val Pro Ile Phe Val Val Gly Val Ile Gly Asn Val

50

55

60

Leu Val Cys Leu Val Ile Leu Gln His Gln Ala Met Lys Thr Pro Thr

65

70

75

80

Asn Tyr Tyr Leu Phe Ser Leu Ala Val Ser Asp Leu Leu Val Leu Leu

85

90

95

Leu Gly Met Pro Leu Glu Val Tyr Glu Met Trp Arg Asn Tyr Pro Phe

100

105

110

Leu Phe Gly Pro Val Gly Cys Tyr Phe Lys Thr Ala Leu Phe Glu Thr

115

120

125

Val Cys Phe Ala Ser Ile Leu Ser Ile Thr Thr Val Ser Val Glu Arg

130

135

140

Tyr Val Ala Ile Leu His Pro Phe Arg Ala Lys Leu Gln Ser Thr Arg

145

150

155

160

48 / 79

Arg Arg Ala Leu Arg Ile Leu Gly Ile Val Trp Gly Phe Ser Val Leu

165

170

175

Phe Ser Leu Pro Asn Thr Ser Ile His Gly Ile Lys Phe His Tyr Phe

180

185

190

Pro Asn Gly Ser Leu Val Pro Gly Ser Ala Thr Cys Thr Val Ile Lys

195

200

205

Pro Met Trp Ile Tyr Asn Phe Ile Ile Gln Val Thr Ser Phe Leu Phe

210

215

220

Tyr Leu Leu Pro Met Thr Val Ile Ser Val Leu Tyr Tyr Leu Met Ala

225

230

235

240

Leu Arg Leu Lys Lys Asp Lys Ser Leu Glu Ala Asp Glu Gly Asn Ala

245

250

255

Asn Ile Gln Arg Pro Cys Arg Lys Ser Val Asn Lys Met Leu Phe Val

260

265

270

Leu Val Leu Val Phe Ala Ile Cys Trp Ala Pro Phe His Ile Asp Arg

275

280

285

Leu Phe Phe Ser Phe Val Glu Glu Trp Ser Glu Ser Leu Ala Ala Val

49 / 79

290

295

300

Phe Asn Leu Val His Val Val Ser Gly Val Phe Phe Tyr Leu Ser Ser

305

310

315

320

Ala Val Asn Pro Ile Ile Tyr Asn Leu Leu Ser Arg Arg Phe Gln Ala

325

330

335

Ala Phe Gln Asn Val Ile Ser Ser Phe His Lys Gln Trp His Ser Gln

340

345

350

His Asp Pro Gln Leu Pro Pro Ala Gln Arg Asn Ile Phe Leu Thr Glu

355

360

365

Cys His Phe Val Glu Leu Thr Glu Asp Ile Gly Pro Gln Phe Pro Cys

370

375

380

Gln Ser Ser Met His Asn Ser His Leu Pro Thr Ala Leu Ser Ser Glu

385

390

395

400

Gln Met Ser Arg Thr Asn Tyr Gln Ser Phe His Phe Asn Lys Thr

405

410

415

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 1077



50 / 79

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 35

atgtcgggtct gctaccgtcc cccagggaaac gagacactgc tgagctggaa gacttcgcgg 60  
gccacaggca cagccttcct gctgctggcg gcgctgctgg ggctgcctgg caacggcttc 120  
gtggtgtgga gcttgccggg ctggcggcct gcacgggggc gaccgctggc ggccacgctt 180  
gtgctgcacc tggcgtggc cgacggcgcg gtgctgctgc tcacgccgt ctttgtggcc 240  
ttctgacctt ggcaggcctg gccgctgggc caggcgggct gcaaggcgggt gtactacgtg 300  
tgcgcgctca gcatgtacgc cagcgtgctg ctcaccggcc tgctcagcct gcagcgtgc 360  
ctcgagtcga cccgcccctt cctggcgctt cggtgcgca gcccggccct ggcccgccgc 420  
ctgctgctgg cggctctggct ggccgccctg ttgctcgccg tcccggccgc cgtctaccgc 480  
cacctgtgga gggaccgcgt atgccagctg tgccaccgt cgccggtcca cgccgccgc 540  
cacctgagcc tggagactct gaccgcttc gtgttcctt tcgggctgat gctcggtgc 600  
tacagctga cgtggcacg gctgcggggc gccgctggg gctccggcg gcacggggcg 660  
cgggtgggccc ggctggtgag cgccatcgtg cttgccttcg gcttgctctg ggccccctac 720  
cacgcagtca accttctgca ggcggtcgca gcgtggctc caccggaagg ggccttggcg 780  
aagctgggcg gagccggcca ggcggcgca gcgggaacta cggccttggc cttcttcagt 840  
tctagctga acccggtgct ctacgtctt accgctggag atctgctgcc ccgggcaggt 900  
ccccgtttcc tcacgggct cttgaaggc tctggggagg cccgaggggg cggccgctct 960  
agggaaggga ccatggagct ccgaactacc cctcagctga aagtgggtgg gcagggccgc 1020  
ggcaatggag acccgggggg tgggatggag aaggacggtc cggaatggga cctttga 1077

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 1248

51 / 79

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 36

atgtcaggga tggaaaaact tcagaatgct tcctggatct accagcagaa actagaagat 60  
ccattccaga aacacctgaa cagcaccgag gagtatctgg ccttcctctg cggacctcgg 120  
cgcagccact tcttcctccc cgtgtctgtg gtgtatgtgc caatttttgt ggtgggggtc 180  
attggcaatg tcctgggtgtg cctgggtgatt ctgcagcacc aggctatgaa gacgcccacc 240  
aactactacc tcttcagcct ggcggtctct gacctcctgg tcctgctcct tggaatgccc 300  
ctggaggtct atgagatgtg gcgcaactac cctttcttgt tcgggcccggt gggctgctac 360  
ttcaagacgg ccctctttga gaccgtgtgc ttgcctcca tcctcagcat caccaccgtc 420  
agcgtggagc gctacgtggc catctacac cgttccgcg ccaaactgca gagcaccgg 480  
cgccgggccc tcaggatcct cggcatcgtc tggggcttct cgtgctctt ctccctgccc 540  
aacaccagca tccatggcat caagttccac tacttccca atgggtccct ggtcccaggt 600  
tcggccacct gtacggtcat caagcccatg tggatctaca atttcatcat ccaggtcacc 660  
tccttcctat tctacctcct ccccatgact gtcatcagtg tcctctacta cctcatggca 720  
ctcagactaa agaaagacaa atctcttgag gcagatgaag ggaatgcaaa tattcaaaga 780  
ccctgcagaa aatcagtcaa caagatgctg tttgtcttgg tcttagtggt tgctatctgt 840  
tgggccccgt tccacattga ccgactcttc ttcagctttg tggaggagtg gagtgaatcc 900  
ctggctgctg tgttcaacct cgtccatgtg gtgtcaggtg tcttcttcta cctgagctca 960  
gctgtcaacc ccattatcta taacctactg tctcgccgt tccaggcagc attccagaat 1020  
gtgatctctt ctttcacaaa acagtggcac tcccagcatg acccacagtt gccacctgcc 1080  
cagcggaaaca tcttctgac agaatgccac tttgtggagc tgaccgaaga tataggtccc 1140  
caattcccat gtcagtcate catgcacaac tctcacctcc caacagccct ctctagtga 1200  
cagatgtcaa gaacaaacta tcaaagcttc cactttaaca aaacctga 1248

5 2 / 7 9

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 37

atgtcgtct gctaccgtcc cccaggga

28

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 38

tcaaagggtcc cattccggac cgtccttc

28

53 / 79

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 39

atgtcaggga tggaaaaact tcagaatg

28

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 31

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 40

tcaggttttg ttaaagtgga agctttgata g

31

5 4 / 7 9

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 469

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 41

Met Gln Met Ala Asp Ala Ala Thr Ile Ala Thr Met Asn Lys Ala Ala

1 5 10 15

Gly Gly Asp Lys Leu Ala Glu Leu Phe Ser Leu Val Pro Asp Leu Leu

20 25 30

Glu Ala Ala Asn Thr Ser Gly Asn Ala Ser Leu Gln Leu Pro Asp Leu

35 40 45

Trp Trp Glu Leu Gly Leu Glu Leu Pro Asp Gly Ala Pro Pro Gly His

50 55 60

Pro Pro Gly Ser Gly Gly Ala Glu Ser Ala Asp Thr Glu Ala Arg Val

65 70 75 80

Arg Ile Leu Ile Ser Val Val Tyr Trp Val Val Cys Ala Leu Gly Leu

85 90 95

Ala Gly Asn Leu Leu Val Leu Tyr Leu Met Lys Ser Met Gln Gly Trp

5 5 / 7 9

100	105	110	
Arg Lys Ser Ser Ile Asn Leu Phe Val Thr Asn Leu Ala Leu Thr Asp			
115	120	125	
Phe Gln Phe Val Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val Glu Asn Ala Leu			
130	135	140	
Asp Phe Lys Trp Pro Phe Gly Lys Ala Met Cys Lys Ile Val Ser Met			
145	150	155	160
Val Thr Ser Met Asn Met Tyr Ala Ser Val Phe Phe Leu Thr Ala Met			
165	170	175	
Ser Val Thr Arg Tyr His Ser Val Ala Ser Ala Leu Lys Ser His Arg			
180	185	190	
Thr Arg Gly His Gly Arg Gly Asp Cys Cys Gly Arg Ser Leu Gly Asp			
195	200	205	
Ser Cys Cys Phe Ser Ala Lys Ala Leu Cys Val Trp Ile Trp Ala Leu			
210	215	220	
Ala Ala Leu Ala Ser Leu Pro Ser Ala Ile Phe Ser Thr Thr Val Lys			
225	230	235	240

5 6 / 7 9

Val Met Gly Glu Glu Leu Cys Leu Val Arg Phe Pro Asp Lys Leu Leu

245

250

255

Gly Arg Asp Arg Gln Phe Trp Leu Gly Leu Tyr His Ser Gln Lys Val

260

265

270

Leu Leu Gly Phe Val Leu Pro Leu Gly Ile Ile Ile Leu Cys Tyr Leu

275

280

285

Leu Leu Val Arg Phe Ile Ala Asp Arg Arg Ala Ala Gly Thr Lys Gly

290

295

300

Gly Ala Ala Val Ala Gly Gly Arg Pro Thr Gly Ala Ser Ala Arg Arg

305

310

315

320

Leu Ser Lys Val Thr Lys Ser Val Thr Ile Val Val Leu Ser Phe Phe

325

330

335

Leu Cys Trp Leu Pro Asn Gln Ala Leu Thr Thr Trp Ser Ile Leu Ile

340

345

350

Lys Phe Asn Ala Val Pro Phe Ser Gln Glu Tyr Phe Leu Cys Gln Val

355

360

365

Tyr Ala Phe Pro Val Ser Val Cys Leu Ala His Ser Asn Ser Cys Leu

370

375

380

57/79

Asn Pro Val Leu Tyr Cys Leu Val Arg Arg Glu Phe Arg Lys Ala Leu  
385 390 395 400

Lys Ser Leu Leu Trp Arg Ile Ala Ser Pro Ser Ile Thr Ser Met Arg  
405 410 415

Pro Phe Thr Ala Thr Thr Lys Pro Glu His Glu Asp Gln Gly Leu Gln  
420 425 430

Ala Pro Ala Pro Pro His Ala Ala Ala Glu Pro Asp Leu Leu Tyr Tyr  
435 440 445

Pro Pro Gly Val Val Val Tyr Ser Gly Gly Arg Tyr Asp Leu Leu Pro  
450 455 460

Ser Ser Ser Ala Tyr  
465

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 336

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 42



5 8 / 7 9

Met Asn Asn Asn Thr Thr Cys Ile Gln Pro Ser Met Ile Ser Ser Met

1 5 10 15

Ala Leu Pro Ile Ile Tyr Ile Leu Leu Cys Ile Val Gly Val Phe Gly

20 25 30

Asn Thr Leu Ser Gln Trp Ile Phe Leu Thr Lys Ile Gly Lys Lys Thr

35 40 45

Ser Thr His Ile Tyr Leu Ser His Leu Val Thr Ala Asn Leu Leu Val

50 55 60

Cys Ser Ala Met Pro Phe Met Ser Ile Tyr Phe Leu Lys Gly Phe Gln

65 70 75 80

Trp Glu Tyr Gln Ser Ala Gln Cys Arg Val Val Asn Phe Leu Gly Thr

85 90 95

Leu Ser Met His Ala Ser Met Phe Val Ser Leu Leu Ile Leu Ser Trp

100 105 110

Ile Ala Ile Ser Arg Tyr Ala Thr Leu Met Gln Lys Asp Ser Ser Gln

115 120 125

Glu Thr Thr Ser Cys Tyr Glu Lys Ile Phe Tyr Gly His Leu Leu Lys

130 135 140

59 / 79

Lys Phe Arg Gln Pro Asn Phe Ala Arg Lys Leu Cys Ile Tyr Ile Trp  
145 150 155 160

Gly Val Val Leu Gly Ile Ile Ile Pro Val Thr Val Tyr Tyr Ser Val  
165 170 175

Ile Glu Ala Thr Glu Gly Glu Glu Ser Leu Cys Tyr Asn Arg Gln Met  
180 185 190

Glu Leu Gly Ala Met Ile Ser Gln Ile Ala Gly Leu Ile Gly Thr Thr  
195 200 205

Phe Ile Gly Phe Ser Phe Leu Val Val Leu Thr Ser Tyr Tyr Ser Phe  
210 215 220

Val Ser His Leu Arg Lys Ile Arg Thr Cys Thr Ser Ile Met Glu Lys  
225 230 235 240

Asp Leu Thr Tyr Ser Ser Val Lys Arg His Leu Leu Val Ile Gln Ile  
245 250 255

Leu Leu Ile Val Cys Phe Leu Pro Tyr Ser Ile Phe Lys Pro Ile Phe  
260 265 270

Tyr Val Leu His Gln Arg Asp Asn Cys Gln Gln Leu Asn Tyr Leu Ile

60/79

275

280

285

Glu Thr Lys Asn Ile Leu Thr Cys Leu Ala Ser Ala Arg Ser Ser Thr

290

295

300

Asp Pro Ile Ile Phe Leu Leu Leu Asp Lys Thr Phe Lys Lys Thr Leu

305

310

315

320

Tyr Asn Leu Phe Thr Lys Ser Asn Ser Ala His Met Gln Ser Tyr Gly

325

330

335

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 398

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 43

Met His Thr Val Ala Thr Ser Gly Pro Asn Ala Ser Trp Gly Ala Pro

1

5

10

15

Ala Asn Ala Ser Gly Cys Pro Gly Cys Gly Ala Asn Ala Ser Asp Gly

20

25

30

Pro Val Pro Ser Pro Arg Ala Val Asp Ala Trp Leu Val Pro Leu Phe

35

40

45

61 / 79

Phe Ala Ala Leu Met Leu Leu Gly Leu Val Gly Asn Ser Leu Val Ile

50

55

60

Tyr Val Ile Cys Arg His Lys Pro Met Arg Thr Val Thr Asn Phe Tyr

65

70

75

80

Ile Ala Asn Leu Ala Ala Thr Asp Val Thr Phe Leu Leu Cys Cys Val

85

90

95

Pro Phe Thr Ala Leu Leu Tyr Pro Leu Pro Gly Trp Val Leu Gly Asp

100

105

110

Phe Met Cys Lys Phe Val Asn Tyr Ile Gln Gln Val Ser Val Gln Ala

115

120

125

Thr Cys Ala Thr Leu Thr Ala Met Ser Val Asp Arg Trp Tyr Val Thr

130

135

140

Val Phe Pro Leu Arg Ala Leu His Arg Arg Thr Pro Arg Leu Ala Leu

145

150

155

160

Ala Val Ser Leu Ser Ile Trp Val Gly Ser Ala Ala Val Ser Ala Pro

165

170

175

Val Leu Ala Leu His Arg Leu Ser Pro Gly Pro Arg Ala Tyr Cys Ser

6 2 / 7 9

180

185

190

Glu Ala Phe Pro Ser Arg Ala Leu Glu Arg Ala Phe Ala Leu Tyr Asn

195

200

205

Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu Pro Leu Leu Ala Thr Cys Ala Cys Tyr

210

215

220

Ala Ala Met Leu Arg His Leu Gly Arg Val Ala Val Arg Pro Ala Pro

225

230

235

240

Ala Asp Ser Ala Leu Gln Gly Gln Val Leu Ala Glu Arg Ala Gly Ala

245

250

255

Val Arg Ala Lys Val Ser Arg Leu Val Ala Ala Val Val Leu Leu Phe

260

265

270

Ala Ala Cys Trp Gly Pro Ile Gln Leu Phe Leu Val Leu Gln Ala Leu

275

280

285

Gly Pro Ala Gly Ser Trp His Pro Arg Ser Tyr Ala Ala Tyr Ala Leu

290

295

300

Lys Thr Trp Ala His Cys Met Ser Tyr Ser Asn Ser Ala Leu Asn Pro

305

310

315

320

6 3 / 7 9

Leu Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Ser His Phe Arg Gln Ala Phe Arg Arg

325

330

335

Val Cys Pro Cys Ala Pro Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Pro Gly

340

345

350

Pro Ser Asp Pro Ala Ala Pro His Ala Glu Leu Leu Arg Leu Gly Ser

355

360

365

His Pro Ala Pro Ala Arg Ala Gln Lys Pro Gly Ser Ser Gly Leu Ala

370

375

380

Ala Arg Gly Leu Cys Val Leu Gly Glu Asp Asn Ala Pro Leu

385

390

395

&lt;210&gt; 44

&lt;211&gt; 330

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 44

Met Asp Pro Thr Thr Pro Ala Trp Gly Thr Glu Ser Thr Thr Val Asn

1

5

10

15

Gly Asn Asp Gln Ala Leu Leu Leu Leu Cys Gly Lys Glu Thr Leu Ile

6 4 / 7 9

20

25

30

Pro Val Phe Leu Ile Leu Phe Ile Ala Leu Val Gly Leu Val Gly Asn

35

40

45

Gly Phe Val Leu Trp Leu Leu Gly Phe Arg Met Arg Arg Asn Ala Phe

50

55

60

Ser Val Tyr Val Leu Ser Leu Ala Gly Ala Asp Phe Leu Phe Leu Cys

65

70

75

80

Phe Gln Ile Ile Asn Cys Leu Val Tyr Leu Ser Asn Phe Phe Cys Ser

85

90

95

Ile Ser Ile Asn Phe Pro Ser Phe Phe Thr Thr Val Met Thr Cys Ala

100

105

110

Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Met Leu Ser Thr Val Ser Thr Glu Arg Cys

115

120

125

Leu Ser Val Leu Trp Pro Ile Trp Tyr Arg Cys Arg Arg Pro Arg His

130

135

140

Leu Ser Ala Val Val Cys Val Leu Leu Trp Ala Leu Ser Leu Leu Leu

145

150

155

160

65 / 79

Ser Ile Leu Glu Gly Lys Phe Cys Gly Phe Leu Phe Ser Asp Gly Asp

165

170

175

Ser Gly Trp Cys Gln Thr Phe Asp Phe Ile Thr Ala Ala Trp Leu Ile

180

185

190

Phe Leu Phe Met Val Leu Cys Gly Ser Ser Leu Ala Leu Leu Val Arg

195

200

205

Ile Leu Cys Gly Ser Arg Gly Leu Pro Leu Thr Arg Leu Tyr Leu Thr

210

215

220

Ile Leu Leu Thr Val Leu Val Phe Leu Leu Cys Gly Leu Pro Phe Gly

225

230

235

240

Ile Gln Trp Phe Leu Ile Leu Trp Ile Trp Lys Asp Ser Asp Val Leu

245

250

255

Phe Cys His Ile His Pro Val Ser Val Val Leu Ser Ser Leu Asn Ser

260

265

270

Ser Ala Asn Pro Ile Ile Tyr Phe Phe Val Gly Ser Phe Arg Lys Gln

275

280

285

Trp Arg Leu Gln Gln Pro Ile Leu Lys Leu Ala Leu Gln Arg Ala Leu

290

295

300



66/79

Gln Asp Ile Ala Glu Val Asp His Ser Glu Gly Cys Phe Arg Gln Gly  
305 310 315 320

Thr Pro Glu Met Ser Arg Ser Ser Leu Val  
325 330

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 347

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 45

Met Gly Asp Glu Leu Ala Pro Cys Pro Val Gly Thr Thr Ala Trp Pro  
1 5 10 15

Ala Leu Ile Gln Leu Ile Ser Lys Thr Pro Cys Met Pro Gln Ala Ala  
20 25 30

Ser Asn Thr Ser Leu Gly Leu Gly Asp Leu Arg Val Pro Ser Ser Met  
35 40 45

Leu Tyr Trp Leu Phe Leu Pro Ser Ser Leu Leu Ala Ala Ala Thr Leu  
50 55 60

67/79

Ala Val Ser Pro Leu Leu Leu Val Thr Ile Leu Arg Asn Gln Arg Leu

65 70 75 80

Arg Gln Glu Pro His Tyr Leu Leu Pro Ala Asn Ile Leu Leu Ser Asp

85 90 95

Leu Ala Tyr Ile Leu Leu His Met Leu Ile Ser Ser Ser Ser Leu Gly

100 105 110

Gly Trp Glu Leu Gly Arg Met Ala Cys Gly Ile Leu Thr Asp Ala Val

115 120 125

Phe Ala Ala Cys Thr Ser Thr Ile Leu Ser Phe Thr Ala Ile Val Leu

130 135 140

His Thr Tyr Leu Ala Val Ile His Pro Leu Arg Tyr Leu Ser Phe Met

145 150 155 160

Ser His Gly Ala Ala Trp Lys Ala Val Ala Leu Ile Trp Leu Val Ala

165 170 175

Cys Cys Phe Pro Thr Phe Leu Ile Trp Leu Ser Lys Trp Gln Asp Ala

180 185 190

Gln Leu Glu Glu Gln Gly Ala Ser Tyr Ile Leu Pro Pro Ser Met Gly

195 200 205

68/79

Thr Gln Pro Gly Cys Gly Leu Leu Val Ile Val Thr Tyr Thr Ser Ile

210

215

220

Leu Cys Val Leu Phe Leu Cys Thr Ala Leu Ile Ala Asn Cys Phe Trp

225

230

235

240

Arg Ile Tyr Ala Glu Ala Lys Thr Ser Gly Ile Trp Gly Gln Gly Tyr

245

250

255

Ser Arg Ala Arg Gly Thr Leu Leu Ile His Ser Val Leu Ile Thr Leu

260

265

270

Tyr Val Ser Thr Gly Val Val Phe Ser Leu Asp Met Val Leu Thr Arg

275

280

285

Tyr His His Ile Asp Ser Gly Thr His Thr Trp Leu Leu Ala Ala Asn

290

295

300

Ser Glu Val Leu Met Met Leu Pro Arg Ala Met Leu Pro Tyr Leu Tyr

305

310

315

320

Leu Leu Arg Tyr Arg Gln Leu Leu Gly Met Val Arg Gly His Leu Pro

325

330

335

Ser Arg Arg His Gln Ala Ile Phe Thr Ile Ser

6 9 / 7 9

340

345

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 1410

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 46

atgcagatgg cegatgcagc cacgatagcc accatgaata aggcagcagg cggggacaag 60  
ctagcagaac tcttcagtct ggtcccgac cttctggagg cggccaacac gagtggtaac 120  
gcgtcgtgc agcttcgga cttgtggtgg gagctggggc tggagttgcc ggacggcgcg 180  
ccgccaggac atccccggg cagcggcggg gcagagagcg cggacacaga ggcccgggtg 240  
cggattctca tcagcgtgt gtactgggtg gtgtgcgcc tggggttgcc gggcaacctg 300  
ctggttctct acctgatgaa gagcatgcag ggctggcgca agtcctctat caacctcttc 360  
gtcaccaacc tggcgtgac ggactttcag tttgtgtctc ccctgccctt ctgggcgggtg 420  
gagaacgctc ttgacttcaa atggcccttc ggcaaggcca tgtgtaagat cgtgtccatg 480  
gtgacgtcca tgaacatgta cgccagcgtg ttcttctctc ctgccatgag tgtgacgcgc 540  
taccattcgg tggcctcggc tctgaagagc caccggaccc gaggacacgg ccggggcgac 600  
tgctgcggcc ggagcctggg ggacagctgc tgcttctcgg ccaaggcgct gtgtgtgtgg 660  
atctgggctt tggccgcgt ggcctcgtg ccagtgcca ttttctccac cacggtcaag 720  
gtgatgggag aggagctgt cctggtgcgt ttccggaca agttgctggg ccgcgacagg 780  
cagttctggc tgggcctcta ccactgcag aaggtgctgc tgggcttcgt gctgccgctg 840  
ggcatcatta tcttgtgcta cctgctgctg gtgcgcttca tcgccgaccg ccgcgcggcg 900  
gggaccaaag gagggccgc ggtagccgga ggacgcccga ccggagccag cgcccggaga 960  
ctgtcgaagg tcaccaaac agtgaccatc gttgtcctgt ccttcttctt gtgttggtg 1020

70 / 79

cccaaccagg cgctcaccac ctggagcatc ctcatcaagt tcaacgcggt gcccttcagc 1080  
caggagtatt tcctgtgcca ggtatacgcg ttccctgtga gcgtgtgcct agcgcactcc 1140  
aacagctgcc tcaaccccgt cctctactgc ctggtgcgcc gcgagttccg caaggcgctc 1200  
aagagcctgc tgtggcgcat cgcgtctcct tgateacca gcatgcgccc cttaccgcc 1260  
actaccaagc cggagcacga ggatcagggg ctgcaggccc cggcgccc ccacgcggcc 1320  
gcggagccgg acctgtctta ctaccacct ggcgtcgtgg tctacagcg ggggcgtac 1380  
gacctgctgc ccagcagctc tgcctactga 1410

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 1011

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 47

atgaacaaca atacaacatg tattcaacca tctatgatct cttccatggc tttaaccaatc 60  
atttacatcc tcctttgtat tgttggtgtt ttggaaaca ctctctctca atggatattt 120  
ttaacaaaaa taggtaaaaa aacatcaacg cacatctacc tgtcacacct tgtgactgca 180  
aacttacttg tgtgcagtgc catgccttc atgagtatct atttctgaa aggtttccaa 240  
tggaatatc aatctgctca atgcagagtg gtcaatttc tggaactct atccatgcat 300  
gcaagtatgt ttgtcagtct ctttaattta agttggattg ccataagccg ctatgctacc 360  
ttaatgcaa aggattctc gcaagagaact acttcatgct atgagaaaat attttatggc 420  
catttactga aaaaatttcg ccagcccaac ttgctagaa aactatgcat ttacatatgg 480  
ggagttgtac tgggcataat cattccagtt accgtatact actcagtc atagagctaca 540  
gaaggagaag agagcctatg ctacaatcg cagatggaac taggagccat gatctctcag 600  
attgcaggtc tcattggaac cacatttatt ggattttcct ttttagtagt actaacatca 660

7 1 / 7 9

tactactctt ttgtaagcca tctgagaaaa ataagaacct gtacgtccat tatggagaaa 720  
gatttgactt acagttctgt gaaaagacat ctttttgtca tccagattct actaatagtt 780  
tgcttccttc cttatagtat ttttaaaccc attttttatg ttctacacca aagagataac 840  
tgtcagcaat tgaattattt aatagaaaca aaaaacattc tcacctgtct tgcttcggcc 900  
agaagtagca cagaccccat tatatttctt ttattagata aaacattcaa gaagacacta 960  
tataatctct ttacaaagtc taattcagca catatgcaat catatggttg a 1011

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 1197

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 48

atgcacaccg tggctacgtc cggacceaac gcgtcctggg gggcacccgc caacgcctcc 60  
ggctgcccgg gctgtggcgc caacgcctcg gacggcccag tcccttcgcc gcggggccgtg 120  
gacgcctggc tcgtgccgt cttcttcgcg gcgtgatgc tgctgggcct ggtggggaac 180  
tcgttggtca tctacgtcat ctgccgccac aagccgatgc ggaccgtgac caacttctac 240  
atgcccaacc tggcggccac ggacgtgacc ttctctctgt gctgcgtccc cttcacggcc 300  
ctgtgttacc cgtgcccgg ctgggtgctg ggcgaactca tgtgcaagtt cgtcaactac 360  
atccagcagg tctcgggtgca ggccacgtgt gccactctga ccgccatgag tgtggaccgc 420  
tggtacgtga cgggtgtccc gttgcgcgcc ctgcaccgcc gcacgccccg cctggcgctg 480  
gctgtcagcc tcagcatctg ggtaggctct gcggcggtgt ctgcgccggt gctcgccctg 540  
caccgcctgt caccggggcc gcgcgcctac tgcagtgagg ccttccccag ccgcgcctg 600  
gagcgcgcct tcgactgta caacctgctg gcgtgtacc tgctgccgt gctcgccacc 660  
tgcgctgct atgcggccat gctgcgccac ctgggccggg tcgccgtgcg ccccgcgccc 720

72/79

gccgatagcg ccctgcaggg gcaggtgctg gcagagcgcg caggcgccgt gcgggccaag 780  
gtctcgcggc tggtagcggc cgtggtcctg ctcttcgccg cctgctgggg ccccatccag 840  
ctgttctctg tgctgcaggc gctgggcccc gcgggctcct ggcacccacg cagctacgcc 900  
gcctacgcgc ttaagacctg ggctcactgc atgtcctaca gcaactccgc gctgaacccg 960  
ctgctctacg ccttctctggg ctgcgacttc cgacaggcct tccgcgcgt ctgcccctgc 1020  
gcgcgcgcgc gccccgcgcg cccccgcgg cccggaccct cggacccgcg agccccacac 1080  
gcggagctgc tccgcctggg gtcccaccg gccccgcca gggcgagaa gccagggagc 1140  
agtgggctgg ccgcgcgcgg gctgtgcgtc ctgggggagg acaacgcccc tctctga 1197

&lt;210&gt; 49

&lt;211&gt; 993

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 49

atggatcaa ccaccccggc ctggggaaca gaaagtacaa cagtgaatgg aaatgaccaa 60  
gcccttcttc tgctttgtgg caaggagacc ctgatcccg tcttctgat ccttttcatt 120  
gccctggtcg ggctggtagg aaacgggttt gtgctctggc tcttgggctt ccgcatgcgc 180  
aggaacgcct tctctgtcta cgtcctcagc ctggccgggg ccgacttctt ctctctctgc 240  
ttccagatta taaattgcct ggtgtacctc agtaacttct tctgttccat ctccatcaat 300  
ttccctagct tcttcaccac tgtgatgacc tgtgcctacc ttgcaggcct gagcatgctg 360  
agcacgctca gcaccgagcg ctgcctgtcc gtccgtgtgc ccatctggta tcgctgccgc 420  
cgccccagac acctgtcagc ggtcgtgtgt gtccgtctct ggccctgtc cctactgctg 480  
agcatcttgg aagggaagtt ctgtggcttc ttatttagtg atggtgactc tggttgggtg 540  
cagacatttg atttcatcac tgcagcgtgg ctgatttttt tattcatggt tctctgtggg 600

73 / 79

tccagtctgg cctgctggt caggatcctc tgtggctcca ggggtctgcc actgaccagg 660  
ctgtacctga ccatcctgct cacagtgtg gtgttcctcc tctgcggcct gccctttggc 720  
attcagtggg tcctaataatt atggatctgg aaggattctg atgtcttatt ttgtcatatt 780  
catccagttt cagttgtcct gtcactctctt aacagcagtg ccaaccccat catttacttc 840  
ttcgtgggct cttttaggaa gcagtggcgg ctgcagcagc cgatcctcaa gctggctctc 900  
cagagggtc tgcaggacat tgctgaggtg gatcacagtg aaggatgctt ccgtcagggc 960  
accccgagga tgctgagaag cagtctggtg tag 993

&lt;210&gt; 50

&lt;211&gt; 1044

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 50

atgggggatg agctggcacc ttgcctgtg ggcactacag cttggccggc cctgatccag 60  
ctcatcagca agacaccctg catgccccaa gcagccagca acacttcctt gggcctgggg 120  
gacctcaggg tgcccagctc catgctgtac tggttttcc ttccctcaag cctgctggtt 180  
gcagccacac tggctgtcag cccctgctg ctggtgacca tctgcggaa ccaacggctg 240  
cgacaggagc cccactacct gctcccggt aacatcctgc tctcagacct ggcctacatt 300  
ctctccaca tgetcatctc ctccagcagc ctgggtgggt gggagctggg ccgcatggcc 360  
tgtggcattc tactgatgc tgtcttcgcc gcctgcacca gcaccatcct gtccttcacc 420  
gccattgtgc tgcacaccta cctggcagtc atccatccac tgcgtacct ctcttcattg 480  
tcccatgggg ctgcctggaa ggcagtggcc ctcatctggc tgggtggcctg ctgtttcccc 540  
acattcctta tttggctcag caagtggcag gatgcccagc tggaggagca aggagcttca 600  
tacatcctac caccaagcat gggcaccag ccgggatgtg gcctcctggt cattgttacc 660



7 4 / 7 9

tacacctcca ttctgtgcgt tctgttctc tgcacagctc tcattgcca ctgtttctgg 720  
 aggatctatg cagaggccaa gatttcaggc atctgggggc agggctattc cggggccagg 780  
 ggcacctgc tgatecactc agtgcgtgatc acattgtacg tgagcacagg ggtggtgttc 840  
 tccctggaca tgggtctgac caggtaccac cacattgact ctgggactca cacatggctc 900  
 ctggcagcta acagtgaggt actcatgatg cttccccgtg ccatgctccc atacctgtac 960  
 ctgctccgct accggcagct gttgggcatg gtccggggcc acctcccatc caggaggcac 1020  
 caggccatct ttaccatttc ctag 1044

&lt;210&gt; 51

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
 synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 51

atgcagatgg ccgatgcagc cacgatag 28

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

7 5 / 7 9

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 52

tcagtaggca gagctgctgg gcagcagg

28

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 53

atgaacaaca atacaacatg tattcaac

28

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

7 6 / 7 9

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 54

tcaaccatat gattgcatat gtgctgaa

28

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 55

atgcacaccg tggctacgtc cggaccca

28

&lt;210&gt; 56

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

77/79

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 56

tcagagaggg gcgttgctct cccccagg

28

&lt;210&gt; 57

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 57

atggatccaa ccaccccggc ctggggaa

28

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

78/79

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 58

ctacaccaga ctgcttctcg acatctcc

28

&lt;210&gt; 59

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

&lt;400&gt; 59

atgggggatg agctggcacc ttgccctg

28

&lt;210&gt; 60

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

7 9 / 7 9

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially  
synthesized primer sequence

<400> 60

ctaggaaatg gtaaagatgg cctggtgc

28

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/09409

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/09, C12N1/15, C12N1/19, C12N1/21, C12N5/10, C07K14/705,  
C07K16/28, C12P21/02, C12Q1/02, C12Q1/68, A61K31/711, A61K48/00, A61P43/00,  
G01N33/15, G01N33/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/00~15/09, C07K14/705

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

GeneBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

SwissProt/PIR/GeneSeq

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 00/31258, A (ARENA PHARM INC), 02 June, 2000 (02.06.00) (Family: none)	1-14
A	WO, 99/61463, A1 (MILLENNIUM BIOTHERAPEUTICS INC), 02 December, 1999 (02.12.99) & US, 6115964, A	1-14
A	EP, 711831, A1 (TAKEDA CHEM IND LTD), 15 May, 1996 (15.05.96) & CA, 2162799, A & JP, 8-193099, A	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
27 March, 2001 (27.03.01)Date of mailing of the international search report  
10 April, 2001 (10.04.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/09409

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions as set forth in claims 1 to 14 are divided into groups of 15 individual inventions, i.e., inventions relating to DNAs encoding the amino acids of SEQ ID NOS:1 to 8, 33, 34 and 41 to 45 and DNAs having the sequences of SEQ ID NOS:9 to 16, 35, 36 and 46 to 50. These groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  

Claims 1 to 14 (inventions relating to the DNA encoding the amino acid sequence of SEQ ID NO:1 and the DNA having the sequence of SEQ ID NO:9)

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. C1 <sup>7</sup> C12N15/09, C12N1/15, C12N1/19, C12N1/21, C12N5/10, C07K14/705, C07K16/28, C12P21/02, C12Q1/02, C12Q1/68, A61K31/711, A61K48/00, A61P43/00, G01N33/15, G01N33/50		
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. C1 <sup>7</sup> C12N15/00~15/09, C07K14/705		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) GeneBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq SwissProt/PIR/GeneSeq		
<b>C. 関連すると認められる文献</b>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 00/31258, A (ARENA PHARM INC) 02. 6月. 2000 (02. 06. 00) (ファミリーなし)	1-14
A	WO, 99/61463, A1 (MILLENNIUM BIOTHERAPEUTICS INC) 02. 12月. 1999 (02. 12. 99) & US, 6115964, A	1-14
A	EP, 711831, A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 15. 5月. 1996 (15. 05. 96) & CA, 2162799, A & JP, 8-193099, A	1-14
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 27. 03. 01	国際調査報告の発送日 1 0.04.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 鈴木 恵理子 電話番号 03-3581-1101 内線 3448	

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-14に記載された発明は、配列番号1-8, 33, 34, 41-45のアミノ酸配列をコードするDNA、または配列番号9-16, 35, 36, 46-50の配列を有するDNAに係る発明群という、個々の15の発明に区分され、当該発明群が単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとは、認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲1-14 (配列番号1のアミノ酸配列をコードするDNA、及び配列番号9の配列を有するDNAに係る部分の発明)

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。